

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年4月12日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/25181 A1(51) 国際特許分類: C07C 59/66, 69/734, 233/55, 233/87,  
235/60, 235/78, 235/84, 271/22, C07D 209/14, 263/32,  
277/34, 263/26, 213/55, 417/12, 417/14, 307/54, 213/64,  
307/78, 277/56, 417/04, 333/24, 333/28

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06788

(22) 国際出願日: 2000年9月29日 (29.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/282079 1999年10月1日 (01.10.1999) JP  
特願平 11/3694421999年12月27日 (27.12.1999) JP  
特願2000/38795 2000年2月16日 (16.02.2000) JP  
特願2000/104260 2000年4月6日 (06.04.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東  
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 篠田昌信 (SHIN-  
ODA, Masanobu) [JP/JP]; 〒300-1249 茨城県稲敷郡  
茎崎町若葉4-1 Ibaraki (JP). 江守英太 (EMORI, Eita)  
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 つく  
ばね第2寮101号 Ibaraki (JP). 松浦史義 (MATSUURA,  
Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0033 茨城県つくば市東新  
井34-6 グリーンパレス中山205号 Ibaraki (JP). 金子敏  
彦 (KANEKO, Toshihiko) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城県牛  
久市田宮町1082-70 Ibaraki (JP). 大井紀人 (OHI, Nori-  
hito) [JP/JP]; 〒300-0312 茨城県稲敷郡阿見町南平台1-12-7 Ibaraki (JP). 笠井俊二 (KASAI, Shunji) [JP/JP];  
〒302-0102 茨城県北相馬郡守谷町松前7-9-11 Ibaraki  
(JP). 佳富英樹 (YOSHITOMI, Hideki) [JP/JP]; 〒300-  
3261 茨城県つくば市花畑2-11-2 ソリオ花畑202号  
Ibaraki (JP). 山崎一斗 (YAMAZAKI, Kazuto) [JP/JP]; 〒  
305-0031 茨城県つくば市吾妻3-19-1 3-304 Ibaraki (JP).  
宮下定一 (MIYASHITA, Sadakazu) [JP/JP]; 〒305-0856  
茨城県つくば市観音台1-35-19-2-402 Ibaraki (JP). 日原  
太郎 (HIBARA, Taro) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つく  
ば市稲荷前9-7 つくばね第2寮306号 Ibaraki (JP). 生  
木尚志 (SEIKI, Hisashi) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つ  
くば市稲荷前9-7 つくばね第2寮406号 Ibaraki (JP).  
クラークリチャード (CLARK, Richard) [JP/GB]; 〒  
300-0845 茨城県土浦市乙戸南2-20-22 Ibaraki (JP). 原  
田 均 (HARADA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県  
牛久市上柏田2-24-27 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒  
103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長  
ビル6階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX,  
NO, NZ, RU, US, ZA.(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

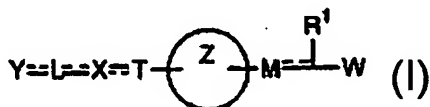
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: カルボン酸誘導体およびその誘導体からなる医薬

carboxyl, -CON(R<sup>w1</sup>)R<sup>w2</sup>, or the like; --- represents a single or double bond; X is oxygen, alkenylene, or the like; Y is an aromatic hydrocarbon group which may contain a heteroatom, or the like; and Z is an aromatic hydrocarbon group which may contain a heteroatom.(57) Abstract: Novel carboxylic acid derivatives of general formula (I), salts of the same, esters thereof, or hydrates of them, which are useful as insulin resistance improvers; and drugs containing the derivatives as the active ingredient. In said formula, R<sup>1</sup> is hydrogen, hydroxyl, alkyl, or the like; L is a single bond, a double bond, alkylene, or the like; M is a single bond, alkylene, or the like; T is a single bond, alkylene, or the like; W is

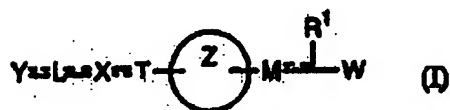
[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、インスリン抵抗性改善剤として有用な新規カルボン酸誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物およびその誘導体を有効成分とする医薬を提供する。

すなわち、



[式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、アルキル基などを； $L$ は単結合、二重結合、アルキレン基などを； $M$ は単結合、アルキレン基などを； $T$ は単結合、アルキレン基などを； $W$ はカルボキシル基、 $-\text{CON}(R^{11})R^{12}$ で示される基などを； $\text{---}$ は、単結合または二重結合を； $X$ は酸素原子、アルケニレン基などを； $Y$ はヘテロ原子を有していてもよい、芳香族炭化水素基などを；環 $Z$ はヘテロ原子を有していてもよい、芳香族炭化水素基をそれぞれ示す。]で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を提供する。

## 明細書

カルボン酸誘導体およびその誘導体からなる医薬

### 技術分野

本発明は、高血糖症、高脂血症の予防・治療に有用な新規カルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物およびそれらからなる医薬に関する。

### 従来技術

糖尿病 (Diabetes mellitus) は内因性インスリン (膵臓のランゲルハンス島  $\beta$  細胞で産生・分泌される血糖低下ホルモン) の絶対的または相対的欠乏による持続的な高血糖状態のことをいい、この状態が引き起こす代謝異常が様々な病態となって現れる疾患である。

糖尿病は、治療上インスリンの投与が絶対的に必要なインスリン依存性糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus: IDDM: 第一型糖尿病) とインスリン非依存性糖尿病 (non insulin dependent diabetes mellitus: NIDDM: 第二型糖尿病) および、その他の糖尿病 (二次性糖尿病: 他の病気の一つの症状として糖尿病が発症する場合) とに大別される。

特に生活の近代化に伴い、過食、運動不足などによりNIDDMが急増し、社会問題となっている。IDDMが主に小児に発症するのに対し、NIDDMは一般に中年以降の発症が多く我が国糖尿病の大部分を占める。遺伝的な素因に上記のような過食、運動不足、肥満、ストレスなどインスリンの働きを妨げる誘因 (インスリン抵抗性) が加わり、発症するといわれている。

このように糖尿病にはカロリーの過剰摂取と運動不足による肥満が関係しているため、その治療は食餌療法、運動療法、および薬物療法を三本柱とする。

しかし、昨今の高齢化にともなう高齢者の増加で食餌療法や運動療法が難しい場合も少なくない。

NIDDMの薬物療法では、経口血糖降下薬としてトルブタマイド、クロルプロバマイド、トラザミドなどのスルホニルウレア (SU) 薬と塩酸メトホルミン、ブホルミンなどのビグアナイド (BG) 薬などが使用されているが、NIDDMの病態の特徴はインスリン不足とインスリン抵抗であり、膵臓β細胞からのインスリン分泌を刺激するSU薬では、インスリン分泌は十分あるのに標的臓器で上手くコントロールされずに高血糖がみられるというNIDDMのインスリン抵抗性に対しては、有効な治療薬とはいえなかった。また、BG薬には乳酸アシドーシス発症の危険性があり一定の制限下用いられることになる。さらにこれらの薬物では副作用として重篤な低血糖を起こす場合も多かった。

これらを改善するため新しい作用機序の薬物開発が進められており、トログリタゾン (Troglitazone)、ピオグリタゾン (Pioglitazone)、ロシグリタゾン (Rosiglitazone) などのチアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性改善薬と呼ばれ、膵臓からのインスリンの分泌を促進することなく、インスリン抵抗性を改善 (インスリン作用を増強) し、血糖を低下させることができ近年注目を集めている。

チアゾリジン系の薬剤は脂肪細胞の分化に関係し、核内受容体であるPPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma: 脂肪細胞の分化に重要な転写因子) を介してその作用を発現していることがわかってきた (J. Biol. Chem., 270, p12953-12956, 1995)。この前脂肪細胞の分化によりTNF $\alpha$ 、FFAおよびleptinの分泌の少ない未成熟な小さな脂肪細胞が増加し、結果としてインスリン抵抗性が改善される。

上記トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアゾリジン誘導体もPPAR $\gamma$ のagonistとして作用し、インスリン抵抗性改善効果を発現している。

ところで、PPARには $\gamma$ の他にも $\alpha$ 、 $\beta$ などいくつかのサブタイプが発見されており、いずれも脂質代謝に関係する遺伝子の発現を調節している。これらのサブタイプは同一生物種内でのホモロジーよりも、各サブタイプの異性物種の間でのホモロジーが高いこと、および組織分布についても $\gamma$ がほとんど脂肪組織に局在するのに対し、 $\alpha$ は主に肝臓、それから心臓や腎臓に存在していることから、各サブタイプのそれぞれが独立した機能を担っていると考えられていた。近年PPAR $\gamma$ はLPL、



acyl-CoA carboxylase、GPDHなどの遺伝子群の発現を亢進し、当を脂質に変え貯蔵する脂質同化作用を主として仲介するのに対して、PPAR $\alpha$ は脂肪酸の細胞内への取り込み及びその酸化に関連した遺伝子群の発現を調節し資質を分解する脂質異化作用を仲介することがわかってきた。

PPAR $\gamma$ 及び $\alpha$ のdual agonistであるチアゾリジン誘導体としては特開平9-48771号公報などで開示される化合物が知られている。

また、カルボン酸部分をその構造内に有するインスリン抵抗性改善剤としてはいくつかの化合物が知られている(Current Pharmaceutical Design, 2, No. 1, p85-102, 1996; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 6, No. 17, p2121-2126, 1996)。

しかし、PPAR $\gamma$  agonistの一部の薬物では肝障害が報告されており使用にあたり注意が必要であり、その治療効果および毒性など副作用の両面で未だ十分に満足する薬物は得られていない。

また、チアゾリジン部分をカルボン酸誘導体に置換した化合物は、文献的紹介にとどまり上市されていない。さらにそのような化合物がPPAR $\gamma$ および $\alpha$ のdual agonistとして使用できることは報告がなく、ましてや $\gamma$ 、 $\alpha$ 、および $\beta$ のtriple agonist作用については全く知られていない。しかし、上記で述べたようなPPAR $\gamma$  agonistの毒性はチアゾリジン部分に由来する特有のものという推測もあり、それ以外の新たな構造で上記の作用を発現する化合物を発見できれば毒性を完全に回避できる可能性があり非常に有用である。

これまでの薬物は動脈硬化と密接な関連を有する中性脂肪 (TG: Triglyceride) に関しても、その効果は未だ十分ではない。

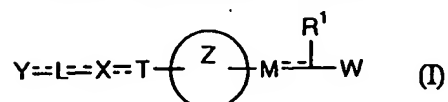
さらにPPAR $\beta$ は脂肪細胞分化の誘導作用が知られており (J. Biol. Chem., 274, No. 31, p21920-21925)、これによりコレステロールが低下することも報告されており (WO9904815)、さらにこのサブタイプに対するagonist活性をも有する化合物を発見できれば、これまでのインスリン抵抗性改善薬のさらなる活性の向上や、肝毒性などの副作用の軽減が期待できる。

上記の点から優れた薬剤の開発が待望されている。

## 発明の開示

本発明者らは、これら種々点を満たす抗高血糖症の予防や治療に有効な医薬の提供を目的とし、鋭意研究を行った結果、新規な構造を有するカルボン酸誘導体が、優れた抗高血糖・抗高脂血作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

すなわち本発明は、一般式

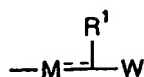


〔式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルコキシ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルケニルチオ基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルキニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基もしくは炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を； $L$ は単結合または二重結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を； $M$ は単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2

ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；Tは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし3のアルキレン基、炭素数2ないし3のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし3のアルキニレン基を；Wは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基、カルボキシル基、または $-\text{CON}(\text{R}^{\text{w}1})\text{R}^{\text{w}2}$ （ここで $\text{R}^{\text{w}1}$ 、 $\text{R}^{\text{w}2}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Wが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、または2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基である場合を除く。； $\equiv$ は、単結合または二重結合を；Xは酸素原子、1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニレン基、もしくはハイドロキシメチレン基、または一般式 $-\text{CQ}-$ （ここでQは酸素原子または硫黄原子を示す）、 $-\text{CQNR}^{\text{x}}-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}}$ は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{CQ}-$ （ここでQ、 $\text{R}^{\text{x}}$ はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{x}}-$ （ここで $\text{R}^{\text{x}}$ は前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{SO}_2-$ （ $\text{R}^{\text{x}}$ は前記定義に同じ基を示す）、もしくは $-\text{NR}^{\text{x}1}\text{CQNR}^{\text{x}2}-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}1}$ または $\text{R}^{\text{x}2}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Xが酸素原子である場合を除く。；Yは1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基、または炭素数3ないし7の脂環式炭化水素基を；環Zはさらに0から4の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基をそれぞれ示し；一般式

$$\text{Y}=\text{L}=\text{X}=\text{T}-$$

(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基は、環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。)で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物、およびそれらからなる医薬—具体的には、PPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用に基づく医薬である前記の医薬；PPAR $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用に基づく医薬である前記の医薬；インスリン抵抗性改善剤である前記の医薬；糖尿病の予防・治療剤である前記の医薬；X症候群の予防・治療剤である前記の医薬—に関する。

本発明は、上記一般式(I)で示される化合物、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与してPPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用またはPPAR $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法を提供する。また、本発明は、上記一般式(I)で示される化合物、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物をPPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用またはPPAR $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いることを提供する。

以下本発明の内容について詳細に説明する。

本発明の内容は上記に示したとおりであるが、好ましくは上記一般式(I)において、Wがカルボン酸である化合物、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり；一般式(I)において、R'がそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基であるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり；一般式(I)において、環Zがさらに0から4の置換基を有していてもよいベンゼン環であるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり、一般式(I)において、Xが一般式-CQNR<sup>2</sup>- (ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す) または-NR<sup>2</sup>CQ- (ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す)で示される基であ

るカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり、一般式 (I) において、Yが1以上の置換基を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基であるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり；一般式 (I) において、LまたはMが炭素数1ないし6のアルキレン基であるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり；一般式 (I) において、R<sup>1</sup>がそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基であり、環Zがさらに0から4の置換基を有していてもよいベンゼン環であるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり；一般式 (I) において、Xが一般式-CQNR<sup>2</sup>-（ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す）または-NR<sup>2</sup>CQ-（ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す）で示される基であり、Yが1以上の置換基を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基であるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物であり；さらに好ましくは一般式 (I) において、R<sup>1</sup>がそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基であり、環Zがさらに0から4の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、Xが一般式-CQNR<sup>2</sup>-（ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す）または-NR<sup>2</sup>CQ-（ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す）で示される基であり、Yが1以上の置換基を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基であるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物である。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異生体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。

次に本明細書中で使用される語句について詳細に説明する。

R<sup>1</sup>、W、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>1,2</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルキル基を示す場合、該アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-ブ

ロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基である。

ここで、「置換基を有していてもよい」とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロベニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒ

ドロキシアリール基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ピリジニル

チオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲンアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。

「1以上の置換基を有していてもよい」とは、これらの基を任意に組み合わせて1または複数個有していてもよいことを意味し、例えば水酸基、チオール基、ニトロ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、ホルミル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、スルホニル基などで置換されたアルキル基；アルケニル基；アルキニル基；アルコキシ基なども本願発明中に含まれる。

以下、本願発明中において「置換基を有していてもよい」および「1以上の置換基を有していてもよい」とは上記意味を有するものとする。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基を示す場合、該アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基を示し、具体的には前記アルキル基の末端に酸素原子が結合したものが相当し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、



n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基である。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルキルチオ基を示す場合、該アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基を示し、具体的には前記アルキル基の末端に硫黄原子が結合したものが相当し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、t-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、i-ヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、1,2-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基、2,3-ジメチルブチルチオ基、3,3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,1,2-トリメチルプロピルチオ基、1,2,2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基などが挙げられ、好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、sec-

ペンチルチオ基、*l*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*l*-メチルブチルチオ基、*2*-メチルブチルチオ基、*1,1*-ジメチルプロピルチオ基、*1,2*-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基であり、より好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*l*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*l*-メチルブチルチオ基、*2*-メチルブチルチオ基、*1,1*-ジメチルプロピルチオ基、*1,2*-ジメチルプロピルチオ基、さらに好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基であり、もっとも好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基である。

$R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルキル基を示す場合、該ハイドロキシアルキル基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメチル基、*2*-ハイドロキシエチル基、*1*-ハイドロキシエチル基などが挙げられる。

同様にして $R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルコキシ基を示す場合、該ハイドロキシアルコキシ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメトキシ基、*2*-ハイドロキシエトキシ基、*1*-ハイドロキシエトキシ基などが挙げられる。

同様にして $R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルキルチオ基を示す場合、該ハイドロキシアルキルチオ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメチルチオ基、*2*-ハイドロキシエチルチオ基、*1*-ハイドロキシエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアミノアルキル基を示す場合、該アミノアルキル基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のア

ルキル基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノエチル基などが挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基を示す場合、該アミノアルコキシ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメトキシ基、2-アミノエトキシ基、1-アミノエトキシ基などが挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基を示す場合、該アミノアルキルチオ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメチルチオ基、2-アミノエチルチオ基、1-アミノエチルチオ基などが挙げられる。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基を示す場合、該ハロゲン化アルキル基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位が1以上のハロゲン原子で置換された基を示す。ここでハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などをいう。具体的には例えばフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基などが挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基を示す場合、該ハロゲン化アルコキシ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位が1以上のハロゲン原子で置換された基を示す。具体的には例えばフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1-フルオロエトキシ基などが挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基を示す場合、該ハロゲン化アルキルチオ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位が1以上のハロゲン原子で置換された基を示す。具体的には例えばフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、2-フルオロエチルチオ基、1-フルオロエチルチオ基などが

挙げられる。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基を示す場合、該アルコキシアルキル基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位が上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-エトキシエチル基などが挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし12のアルコキシアルコキシ基を示す場合、該アルコキシアルコキシ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位が上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、1-メトキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、1-エトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基などが挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし12のアルコキシアルキルチオ基を示す場合、該アルコキシアルキルチオ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位が上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメチルチオ基、エトキシメチルチオ基、1-メトキシエチルチオ基、2-メトキシエチルチオ基、1-エトキシエチルチオ基、2-エトキシエチルチオ基などが挙げられる。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数3ないし7のシクロアルキル基を示す場合、該シクロアルキル基とは、炭素数3～7の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基を示す場合、該シクロアルキルオキシ基とは、上記炭素数3～7の環状のアルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ

基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基が挙げられる。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基を示す場合、該シクロアルキルチオ基とは、上記炭素数3～7のシクロアルキル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基が挙げられる。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニル基を示す場合、該アルケニル基とは、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を示し、上記炭素数2以上のアルキル基中に2重結合を有する化合物残基をいう。具体的には例えばエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン

-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-メチル-1-ペンテン-1-イル基、2-メチル-1-ペンテン-1-イル基、3-メチル-1-ペンテン-1-イル基、4-メチル-1-ペンテン-1-イル基、1-メチル-2-ペンテン-1-イル基、2-メチル-2-ペンテン-1-イル基、3-メチル-2-ペンテン-1-イル基、4-メチル-2-ペンテン-1-イル基、1-メチル-3-ペンテン-1-イル基、2-メチル-3-ペンテン-1-イル基、3-メチル-3-ペンテン-1-イル基、4-メチル-3-ペンテン-1-イル基、1-メチル-4-ペンテン-1-イル基、2-メチル-4-ペンテン-1-イル基、3-メチル-4-ペンテン-1-イル基、4-メチル-4-ペンテン-1-イル基、1-メチル-1-ペンテン-2-イル基、2-メチル-1-ペンテン-2-イル基、3-メチル-1-ペンテン-2-イル基、4-メチル-1-ペンテン-2-イル基、1-メチル-2-ペンテン-2-イル基、2-メチル-2-ペンテン-2-イル基、3-メチル-2-ペンテン-2-イル基、4-メチル-2-ペンテン-2-イル基、1-メチル-3-ペンテン-2-イル基、2-メチル-3-ペンテン-2-イル基、3-メチル-3-ペンテン-2-イル基、4-メチル-3-ペンテン-2-イル基、1-メチル-4-ペンテン-2-イル基、2-メチル-4-ペンテン-2-イル基、3-メチル-4-ペンテン-2-イル基、4-メチル-4-ペンテン-2-イル基、1-メチル-1-ペンテン-3-イル基、2-メチル-1-ペンテン-3-イル基、3-メチル-1-ペンテン-3-イル基、4-メチル-1-ペンテン-3-イル基、1-メチル-2-ペンテン-3-イル基、2-メチル-2-ペンテン-3-イル基、3-メチル-2-ペンテン-3-イル基、4-メチル-2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、1-ヘキセン-4-イル基、1-ヘキセン-5-イル基、1-ヘキセン-6-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-2-イル基、2-ヘキセン-3-イル基、2-ヘキセン-4-イル基、2-ヘキセン-5-イル基、2-ヘキセン-6-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-2-イル基、3-ヘキセン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-

メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基であり、より好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基であり、もっとも好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基を示す場合、該アルケニルオキシ基とは、上記炭素数2～6の直鎖もしくは

は分枝鎖状のアルケニル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-ペンテン-1-イルオキシ基、4-ペンテン-1-イルオキシ基、1-ペンテン-2-イルオキシ基、2-ペンテン-2-イルオキシ基、3-ペンテン-2-イルオキシ基、4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-ペンテン-3-イルオキシ基、2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-ペンテン-1-イルオキシ基、4-ペンテン-1-イルオキシ基、1-ペンテン-2-イルオキシ



基、2-ペンテン-2-イルオキシ基、3-ペンテン-2-イルオキシ基、4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-ペンテン-3-イルオキシ基、2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-ヘキセン-1-イルオキシ基、1-ヘキセン-2-イルオキシ基、1-ヘキセン-3-イルオキシ基、1-ヘキセン-4-イルオキシ基、1-ヘキセン-5-イルオキシ基、1-ヘキセン-6-イルオキシ基、2-ヘキセン-1-イルオキシ基、2-ヘキセン-2-イルオキシ基、2-ヘキセン-3-イルオキシ基、2-ヘキセン-4-イルオキシ基、2-ヘキセン-5-イルオキシ基、2-ヘキセン-6-イルオキシ基、3-ヘキセン-1-イルオキシ基、3-ヘキセン-2-イルオキシ基、3-ヘキセン-3-イルオキシ基などが挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-

[illegible]

ル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基であり、さらに好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基であり、もっとも好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニルチオ基を示す場合、該アルケニルチオ基とは、上記炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル

[illegible]

4-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、1-ヘキセン-1-イルチオ基、1-ヘキセン-2-イルチオ基、1-ヘキセン-3-イルチオ基、1-ヘキセン-4-イルチオ基、1-ヘキセン-5-イルチオ基、1-ヘキセン-6-イルチオ基、2-ヘキセン-1-イルチオ基、2-ヘキセン-2-イルチオ基、2-ヘキセン-3-イルチオ基、2-ヘキセン-4-イルチオ基、2-ヘキセン-5-イルチオ基、2-ヘキセン-6-イルチオ基、3-ヘキセン-1-イルチオ基、3-ヘキセン-2-イルチオ基、3-ヘキセン-3-イルチオ基などが挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基であり、より好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イル

チオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基であり、さらに好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基であり、もっとも好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基である。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニル基を示す場合、該アルキニル基とは、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を示し、上記炭素数2以上のアルキル基中に3重結合を有する化合物残基をいう。具体的には例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イ

ル基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-メチル-1-ペンチン-1-イル基、2-メチル-1-ペンチン-1-イル基、3-メチル-1-ペンチン-1-イル基、4-メチル-1-ペンチン-1-イル基、1-メチル-2-ペンチン-1-イル基、2-メチル-2-ペンチン-1-イル基、3-メチル-2-ペンチン-1-イル基、4-メチル-2-ペンチン-1-イル基、1-メチル-3-ペンチン-1-イル基、2-メチル-3-ペンチン-1-イル基、3-メチル-3-ペンチン-1-イル基、4-メチル-3-ペンチン-1-イル基、1-メチル-4-ペンチン-1-イル基、2-メチル-4-ペンチン-1-イル基、3-メチル-4-ペンチン-1-イル基、4-メチル-4-ペンチン-1-イル基、1-メチル-1-ペンチン-2-イル基、2-メチル-1-ペンチン-2-イル基、3-メチル-1-ペンチン-2-イル基、4-メチル-1-ペンチン-2-イル基、1-メチル-2-ペンチン-2-イル基、2-メチル-2-ペンチン-2-イル基、3-メチル-2-ペンチン-2-イル基、4-メチル-2-ペンチン-2-イル基、1-メチル-3-ペンチン-2-イル基、2-メチル-3-ペンチン-2-イル基、3-メチル-3-ペンチン-2-イル基、4-メチル-3-ペンチン-2-イル基、1-メチル-4-ペンチン-2-イル基、2-メチル-4-ペンチン-2-イル基、3-メチル-4-ペンチン-2-イル基、4-メチル-4-ペンチン-2-イル基、1-メチル-1-ペンチン-3-イル基、2-メチル-1-ペンチン-3-イル基、3-メチル-1-ペンチン-3-イル基、4-メチル-1-ペンチン-3-イル基、1-メチル-2-ペンチン-3-イル基、2-メチル-2-ペンチン-3-イル基、3-メチル-2-ペンチン-3-イル基、4-メチル-2-ペンチン-3-イル基、1-ヘキシン-1-イ

ル基、1-ヘキシ-2-イル基、1-ヘキシ-3-イル基、1-ヘキシ-4-イル基、1-ヘキシ-5-イル基、1-ヘキシ-6-イル基、2-ヘキシ-1-イル基、2-ヘキシ-2-イル基、2-ヘキシ-3-イル基、2-ヘキシ-4-イル基、2-ヘキシ-5-イル基、2-ヘキシ-6-イル基、3-ヘキシ-1-イル基、3-ヘキシ-2-イル基、3-ヘキシ-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基であり、より好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、



2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基であり、さらに好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基を示す場合、該アルキニルオキシ基とは、上記炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-

[illegible]

ル-1-ペンチン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンチン-3-イルオキシ基、1-ヘキシン-1-イルオキシ基、1-ヘキシン-2-イルオキシ基、1-ヘキシン-3-イルオキシ基、1-ヘキシン-4-イルオキシ基、1-ヘキシン-5-イルオキシ基、1-ヘキシン-6-イルオキシ基、2-ヘキシン-1-イルオキシ基、2-ヘキシン-2-イルオキシ基、2-ヘキシン-3-イルオキシ基、2-ヘキシン-4-イルオキシ基、2-ヘキシン-5-イルオキシ基、2-ヘキシン-6-イルオキシ基、3-ヘキシン-1-イルオキシ基、3-ヘキシン-2-イルオキシ基、3-ヘキシン-3-イルオキシ基などが挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、

1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基であり、より好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基であり、さらに好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基であり、もっとも好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニルチオ基を示す場合、該アルキニルチオ基とは、上記炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-

1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ  
基、1-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-エチ  
ル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブチ  
ン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブチン-1-イル  
チオ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-  
ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1, 3-ジ  
メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメ  
チル-1-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチ  
ル-2-ブチン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル  
-2-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-  
3-ブチン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-3-  
ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-3-ブ  
チン-1-イルチオ基、1-ペンチン-1-イルチオ基、2-ペンチン-1-イルチオ基、3-ペ  
ンチン-1-イルチオ基、4-ペンチン-1-イルチオ基、1-ペンチン-2-イルチオ基、2-  
ペンチン-2-イルチオ基、3-ペンチン-2-イルチオ基、4-ペンチン-2-イルチオ基、  
1-ペンチン-3-イルチオ基、2-ペンチン-3-イルチオ基、1-ペンチン-1-イルチオ基、  
2-ペンチン-1-イルチオ基、3-ペンチン-1-イルチオ基、4-ペンチン-1-イルチオ基、  
1-ペンチン-2-イルチオ基、2-ペンチン-2-イルチオ基、3-ペンチン-2-イルチオ基、  
4-ペンチン-2-イルチオ基、1-ペンチン-3-イルチオ基、2-ペンチン-3-イルチオ基、  
1-メチル-1-ペンチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ペンチン-1-イルチオ基、3-メチ  
ル-1-ペンチン-1-イルチオ基、4-メチル-1-ペンチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-  
ペンチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ペンチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ペンチ  
ン-1-イルチオ基、4-メチル-2-ペンチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ペンチン-1-  
イルチオ基、2-メチル-3-ペンチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ペンチン-1-イルチ  
オ基、4-メチル-3-ペンチン-1-イルチオ基、1-メチル-4-ペンチン-1-イルチオ基、  
2-メチル-4-ペンチン-1-イルチオ基、3-メチル-4-ペンチン-1-イルチオ基、4-メチ  
ル-4-ペンチン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ペンチン-2-イルチオ基、2-メチル-1-  
ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-1-ペンチン-2-イルチオ基、4-メチル-1-ペンチ

ン-2-イルチオ基、1-メチル-2-ペンチン-2-イルチオ基、2-メチル-2-ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-2-ペンチン-2-イルチオ基、4-メチル-2-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、2-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、4-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、2-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、4-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、2-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、3-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、4-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、1-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、2-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、3-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、4-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、1-ヘキシン-1-イルチオ基、1-ヘキシン-2-イルチオ基、1-ヘキシン-3-イルチオ基、1-ヘキシン-4-イルチオ基、1-ヘキシン-5-イルチオ基、1-ヘキシン-6-イルチオ基、2-ヘキシン-1-イルチオ基、2-ヘキシン-2-イルチオ基、2-ヘキシン-3-イルチオ基、2-ヘキシン-4-イルチオ基、2-ヘキシン-5-イルチオ基、2-ヘキシン-6-イルチオ基、3-ヘキシン-1-イルチオ基、3-ヘキシン-2-イルチオ基、3-ヘキシン-3-イルチオ基などが挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-

イルチオ基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基であり、より好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基であり、さらに好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基であり、もっとも好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基である。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数6ないし12のアリール基を示す場合、該アリール基とは芳香族環基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、as-インダセニル基、s-インダセニル基、アセナフチレニル基などが挙げられる。好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、であり、より好ましくはフェニル基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数6ないし12のアリールオ

キシ基を示す場合、該アリールオキシ基とは、上記炭素数6ないし12のアリール基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、*as*-インダセニルオキシ基、*s*-インダセニルオキシ基、アセナフチレニルオキシ基などが挙げられる。好ましくはフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基であり、より好ましくはフェニルオキシ基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数6ないし12のアリールチオ基を示す場合、該アリールチオ基とは、上記炭素数6ないし12のアリール基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、*as*-インダセニルチオ基、*s*-インダセニルチオ基、アセナフチレニルチオ基などが挙げられる。好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基であり、より好ましくはフェニルチオ基である。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアルキルアリール基を示す場合、該アルキルアリール基とは上記炭素数6ないし12のアリール基において、置換可能な部分が上記炭素数1ないし6のアルキル基で置換された基をいい、具体的には例えば、トリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基、シメニル基、スチリル基などが挙げられる。好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基、シメニル基、スチリル基であり、より好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基であり、さらに好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基を示す場合、該アルキルアリールオキシ基とは、上記炭素数7ないし18のアルキルアリール基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば*o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、*o*-クメニルオキシ基、*m*-クメニルオキシ基、*p*-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、2,3-シメニル-1-オキシ基、2,4-シメニル-1-オキシ基、2,5-シメニル-1-オキシ基、



o-スチリルオキシ基、m-スチリルオキシ基、p-スチリルオキシ基などが挙げられる。好ましくはo-トリルオキシ基、m-トリルオキシ基、p-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、o-クメニルオキシ基、m-クメニルオキシ基、p-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、2,3-シメニル-1-オキシ基、2,4-シメニル-1-オキシ基、2,5-シメニル-1-オキシ基、o-スチリルオキシ基、m-スチリルオキシ基、p-スチリルオキシ基であり、より好ましくはo-トリルオキシ基、m-トリルオキシ基、p-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、o-クメニルオキシ基、m-クメニルオキシ基、p-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、o-スチリルオキシ基、m-スチリルオキシ基、p-スチリルオキシ基であり、さらに好ましくはo-トリルオキシ基、m-トリルオキシ基、p-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、メシチルオキシ基であり、もっとも好ましくはo-トリルオキシ基、m-トリルオキシ基、p-トリルオキシ基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基を示す場合、該アルキルアリールチオ基とは、上記炭素数7ないし18のアルキルアリール基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばo-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、o-クメニルチオ基、m-クメニルチオ基、p-クメニルチオ基、メシチルチオ基、2,3-シメニル-1-チオ基、2,4-シメニル-1-チオ基、2,5-シメニル-1-チオ基、o-スチリルチオ基、m-スチリルチオ基、p-スチリルチオ基などが挙げられる。好ましくはo-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、o-クメニルチオ基、m-クメニルチオ基、p-クメニルチオ基、メシチルチオ基、2,3-シメニル-1-チオ基、2,4-シメニル-1-チオ基、2,5-シメニル-1-チオ基、o-スチリルチオ基、m-スチリルチオ基、p-スチリルチオ基であり、より好ましくはo-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、o-クメニルチオ基、

m-クメニルチオ基、p-クメニルチオ基、メシチルチオ基、o-スチリルチオ基、m-スチリルチオ基、p-スチリルチオ基であり、さらに好ましくはo-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、メシチルチオ基であり、もっとも好ましくはo-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基である。

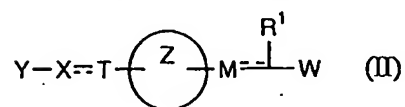
R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアラルキル基を示す場合、該アラルキル基とは上記炭素数1ないし6のアルキル基において、置換可能な部分が上記炭素数6ないし12のアリール基で置換された基をいい、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基などが挙げられる。好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基であり、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基であり、もっとも好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基を示す場合、該アラルキルオキシ基とは、上記炭素数7ないし18のアラルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、1-ナフチルエチルオキシ基、2-ナフチルエチルオキシ基、1-ナフチルプロピルオキシ基、2-ナフチルプロピルオキシ基などが挙げられる。好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオ

キシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、1-ナフチルエチルオキシ基、2-ナフチルエチルオキシ基、1-ナフチルプロピルオキシ基、2-ナフチルプロピルオキシ基であり、より好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基であり、さらに好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基であり、もっとも好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基である。

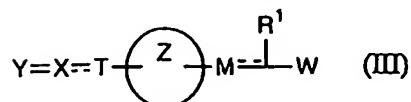
同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を示す場合、該アラルキルチオ基とは、上記炭素数7ないし18のアラルキル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、1-ナフチルエチルチオ基、2-ナフチルエチルチオ基、1-ナフチルプロピルチオ基、2-ナフチルプロピルチオ基などが挙げられる。好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、1-ナフチルエチルチオ基、2-ナフチルエチルチオ基、1-ナフチルプロピルチオ基、2-ナフチルプロピルチオ基であり、より好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基であり、さらに好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基であり、もっとも好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基である。

Lが単結合を示す場合は、基Xと基Yが単結合で結合した以下の一般式。



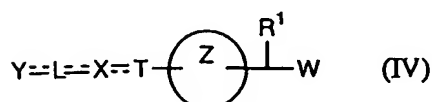
〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

同様にしてLが二重結合を示す場合は、XとYが単結合で結合した以下の一般式



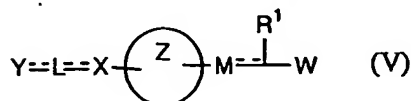
〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

Mが単結合を示す場合は、以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

Tが単結合を示す場合は、以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

LおよびMが1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルキレン基を示す場合、該アルキレン基とは上記炭素数1ないし6のアルキル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基

であり、より好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基であり、さらにより好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基であり、もっとも好ましくはメチレン基、エチレン基である。

同様にしてTが1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし3のアルキレン基を示す場合、該アルキレン基とは上記炭素数1ないし3のアルキル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数1ないし3のアルキレン基が挙げられる。好ましくはメチレン基、エチレン基、プロピレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、エチレン基であり、もっとも好ましくはメチレン基である。

L、M、およびXが1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニレン基を示す場合、該アルケニレン基とは上記炭素数2ないし6のアルケニル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロベニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロベニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロベニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくはビニレン基、プロベニレン基であり、最も好ましくはビニレン基である。

同様にしてTが1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし3のアルケニレン基を示す場合、該アルケニレン基とは上記炭素数2ないし3のアルケニル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数2ないし3のアルケニレン基が挙げられる。好ましくはビニレン基、プロベニレン基であり、さらに好ましくはビニレン基である。

LおよびMが1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニレン基

を示す場合、該アルキニレン基とは上記炭素数2ないし6のアルキニル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはエチニレン基である。

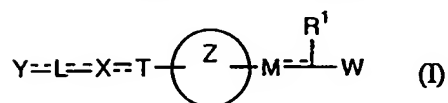
同様にしてTが1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし3のアルキニレン基を示す場合、該アルキニレン基とは上記炭素数2ないし3のアルキニル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数2ないし3のアルキニレン基が挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基である。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^{12}$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし7の脂肪族アシル基を示す場合、該脂肪族アシル基とは上記炭素数1ないし6のアルキル基、上記炭素数2ないし6のアルケニル基または上記炭素数2ないし6のアルキニル基において、その末端にカルボニル基が結合したものが相当し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基などの基が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基であり、より好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基であり、もっとも好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。

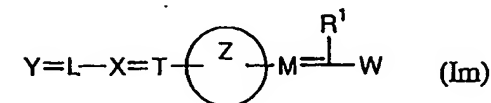
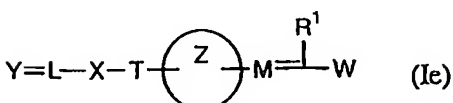
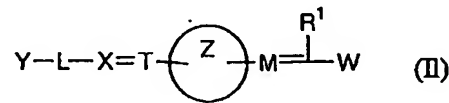
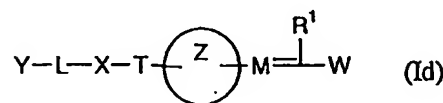
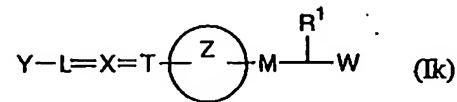
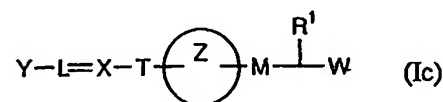
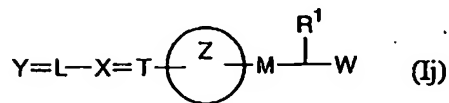
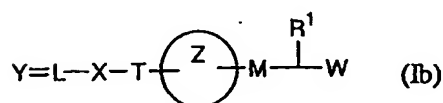
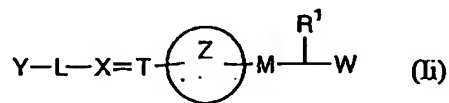
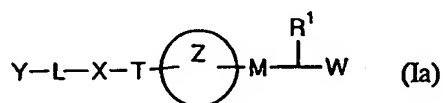
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^{12}$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし19の芳香族アシル基を示す場合、該芳香族アシル基とは上記炭素数5ないし12のアリ

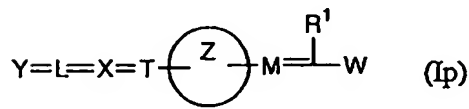
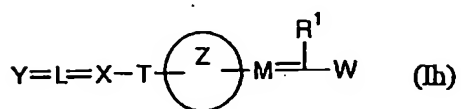
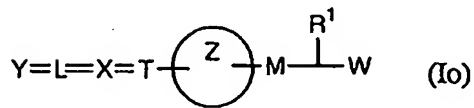
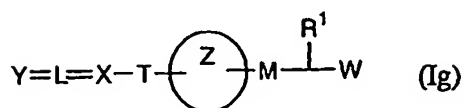
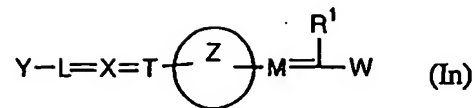
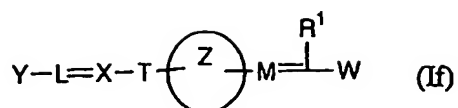
ール基において、その末端にカルボニル基または上記炭素数2ないし7の脂肪族アシル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される基が結合したものが相当し、具体的には例えばベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基などが挙げられる。好ましくはベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基であり、より好ましくはベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基であり、さらに好ましくはベンゾイル基、シンナモイル基であり、もっとも好ましくはベンゾイル基である。

== は、単結合または二重結合を示す。従って、以下の一般式 (I)



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表される本発明化合物は、以下の各一般式





〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を包含する。

Qは酸素原子または硫黄原子を示す。従って一般式-CQ-はカルボニル基またはチオカルボニル基を意味する。

Yは1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基を示す場合、該芳香族炭化水素基とは上記炭素数6ないし12のアリール基または上記炭素数6ないし12のアリール基において、置換可能な部分が上記炭素数1ないし6の脂肪族炭化水素基で置換された基をいい（但し芳香族炭化水素基として炭素数12を越えることはなく、該脂肪族炭化水素基は1価およびそれ以上の価の基も含む。）、具体的には例えば、フェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、o-クメニル基、m-クメニル基、p-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、as-インダセニル基、s-インダセニル基、アセナフチレニル基などが挙げられる。好ましくはフェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シ



メニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、*as*-インダセニル基、*s*-インダセニル基、アセナフチレニル基であり、より好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基であり、さらにより好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基であり、もっとも好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、ベンジル基である。

ここで、ヘテロ原子とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リンであり、より好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子であり、さらに好ましくは硫黄原子、窒素原子である。

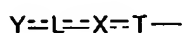
以下本明細書中において、「1以上のヘテロ原子を有していてもよい」におけるヘテロ原子とは、上記定義を意味する。

従って、Yが1以上のヘテロ原子を有する炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基を示す場合を具体的に示すと、例えば、ピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、インダゾール、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、フタラジン、プリン、プテリジン、チエノフラン、イミダゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンなどが挙げられ、好ましくはピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、インダゾール、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、フタラジン、プリン、プテリジン、チエノフラン、イミダゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンであり、より好ましくはピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾールであり、さらに好ましくはチオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、インドール、イソインドール、インダゾールであり、さらにより好ましくはチオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、インドールであり、もっとも好ましくはオキサゾール、インドールである。

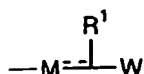
Yが1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数3ないし7の脂環式炭化水素基を示す場合、該脂環式炭化水素基とは炭素数3～7の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基などが挙げられる。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基であり、さらに好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、もっとも好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基である

環Zがさらに0から4の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基を示す場合、上記炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基における、炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基が該当し、具体的には例えばフェニル基が挙げられる。ここで、環Zが1以上のヘテロ原子を有する炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基とは、具体的には例えばピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。好ましくはピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンであり、より好ましくはピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンである。

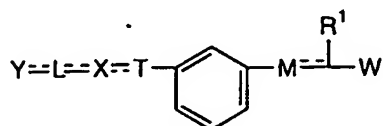
ここで、一般式



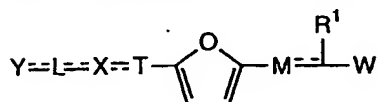
(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は、環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。具体的には例えば環Zがベンゼン環の場合は、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で表される化合物を示し、従って、環Zがベンゼン環の場合は、上記のそれぞれの基は互いにm位で結合するものである。また、環Zが例えばフラン環の場合は、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で表される化合物のように、それぞれの基の間に3つの原子を介して結合することを意味する。但し、このフラン環の場合、酸素原子の位置は上記の化合物の位置に限定されるものではない。

本願発明において塩とは、種類は特に限定されないが具体的に挙げると、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N -メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス (ヒドロキシメチルアミノ) メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；マグネ

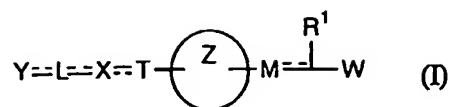
シウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。好ましくは薬理学的に許容できる塩である。

薬理学的に許容できる塩としては、特に種類は限定されないがたとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明においてエステルとは一般式 (I) におけるWのカルボキシル基のエステルを意味する。これは有機合成上通常用いられるものであれば特に限定されず、生理学上許容され、そして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、具体的には例えば、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数6ないし12のアリール基、ベンジル基などの炭素数7ないし20のアラルキル基、炭素数7ないし20のヘテロアリールアルキル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基またはピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基または2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)-メチル基などを挙げることができる。

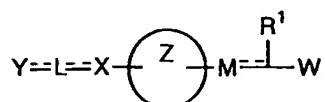
本発明において、前記一般式 (I) を有するカルボン酸誘導体、その薬理学上許容される塩もしくはその薬理学上許容されるエステルが溶媒和物を形成する場合は、それらもすべて本発明に含まれる。

一般式 (I)



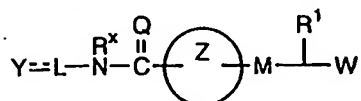
(式中の記号は前記定義に同じ基を示す。) で表される本発明化合物は定法により合成することができるが、例えば以下の方法で合成することができる。

A. 一般式 (I) においてTが単結合である、一般式



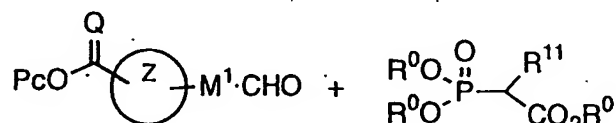
(式中の記号は前記定義に同じ基を示す。) で表される本発明化合物の製造法。

具体的には本発明中、以下の一般式



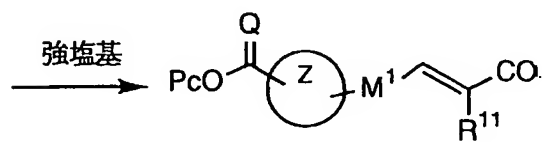
(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の一般製造法A (1) またはA (2) で合成することができる。

一般製造法A (1)

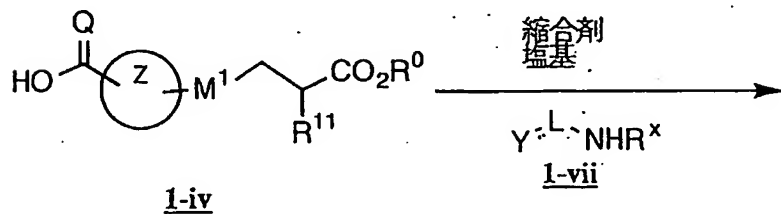


1-i

1-ii

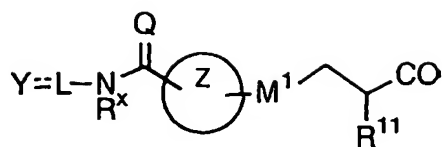


1-iii



1-iv

1-vii

1-v

〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、Pcはカルボキシル基の保護基を、M<sup>1</sup>は単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし5のアルキレン基、炭素数2ないし5のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし5のアルキニレン基を、R<sup>0</sup>は炭素数1ないし6のアルキル基を、R<sup>11</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のハイドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示し；一般式PcOCQ-（ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式-M<sup>1</sup>CHO（ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。〕

一般式 (I-iii) の化合物は、一般式 (I-i) の化合物に一般式 (I-ii) の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式 (I-ii) の化合物と一般式 (I-i) である化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

一般式 (I-iv) の化合物は一般式 (I-iii) の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

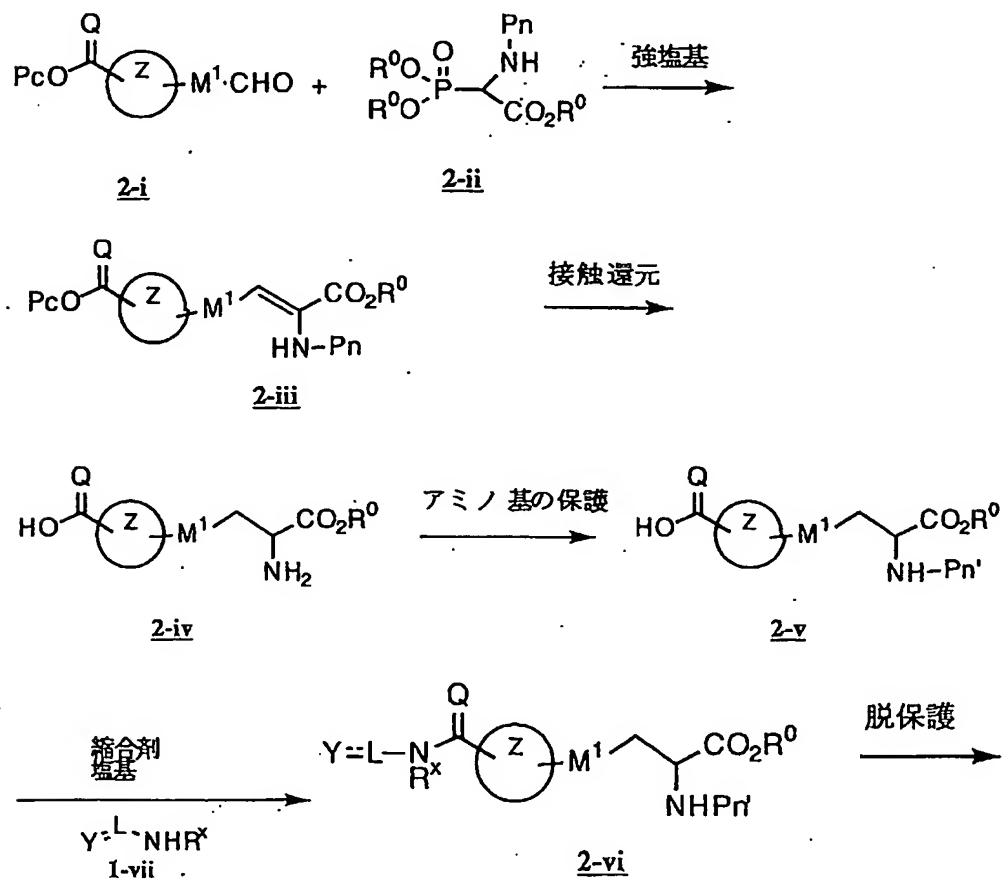
一般式 (I-v) の化合物は一般式 (I-iv) の化合物に一般式 (I-vii) の化合物を作用

させることにより製造できる。

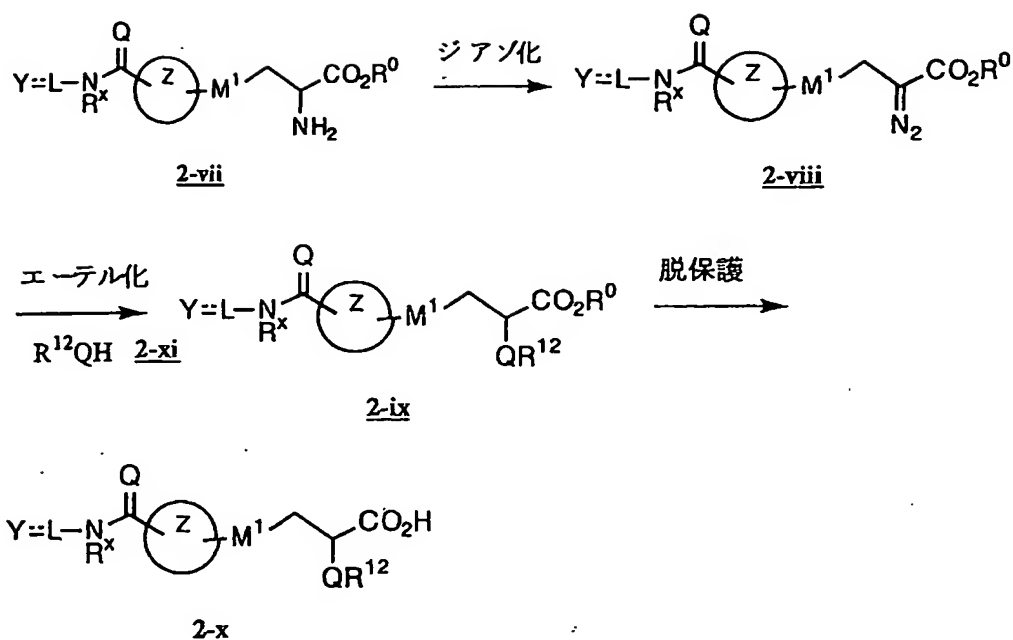
反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

一般式 (I-vi) の化合物は一般式 (I-v) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことができる。

#### 一般製造法 A (2)







〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{Pn}$ および $\text{Pn}'$ はそれぞれ異なってアミノ基の保護基を、 $\text{R}^{12}$ は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示し；一般式 $\text{PcOCQ-}$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式 $\text{-M}^1\text{CHO}$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環 $\text{Z}$ 上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。〕

一般式(2-iii)の化合物は、一般式(2-i)の化合物に一般式(2-ii)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、 $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド等中一般式(2-ii)である化合物と一般式(2-i)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、 $t$ -ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-

50℃で行うことが出来る。

一般式 (2-iv) の化合物は一般式 (2-iii) の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。反応温度としては氷冷下から室温でおこなうことが出来る。

一般式 (2-v) の化合物は一般式 (2-iv) の化合物とジ-*t*-ブチルジカーボネートを反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばエタノール、メタノール中で有機塩基、例えばトリエチルアミン等の存在下で一般式 (2-iv) の化合物とジ-*t*-ブチルジカーボネートを反応させることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から50℃で行うことが出来る。

一般式 (2-vi) の化合物は一般式 (2-v) の化合物に一般式 (1-vii) の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことが出来る。

一般式 (2-vii) の化合物は、有機溶媒、例えばメタノール、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル等中で一般式 (2-vi) の化合物を塩酸等と反応させることにより製造できる。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

一般式 (2-viii) の化合物は一般式 (2-vii) の化合物と亜硝酸イソアミルとの反応により製造できる。

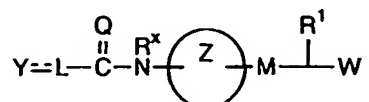
反応はクロロホルム等の有機溶媒中、酢酸等有機酸の存在下で一般式 (2-vii) の化合物に亜硝酸イソアミルを加えることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から50℃で行うことが出来る。

一般式 (2-ix) の化合物は一般式 (2-viii) の化合物と一般式 (2-xi) の化合物をロジウムアセテートの存在下加熱還流することにより製造できる。

一般式 (2-x) の化合物は一般式 (2-ix) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、

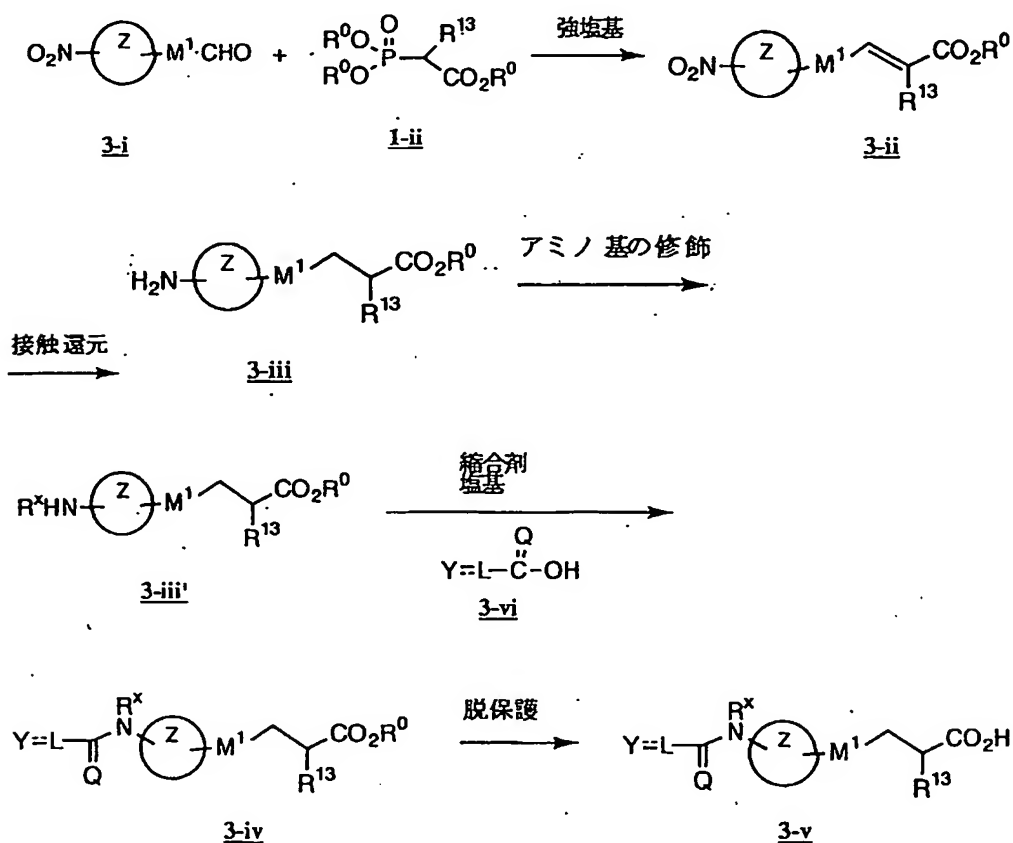
例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。  
反応温度としては室温-加熱還流下で行うことができる。

本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の一般製造法A (3) で合成することができる。

### 一般製造法A (3)



〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、R<sup>13</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロ

ゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示し；式O<sub>2</sub>N-で示される基と、一般式-N<sup>1</sup>CHO（ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。）

一般式(3-ii)の化合物は、一般式(3-i)の化合物に一般式(1-ii)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(1-ii)である化合物と一般式(3-i)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

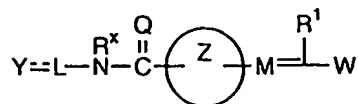
一般式(3-iii)の化合物は一般式(3-ii)の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

一般式(3-iv)の化合物は一般式(3-iii)の化合物に一般式(3-vi)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

一般式(3-v)の化合物は一般式(3-iv)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

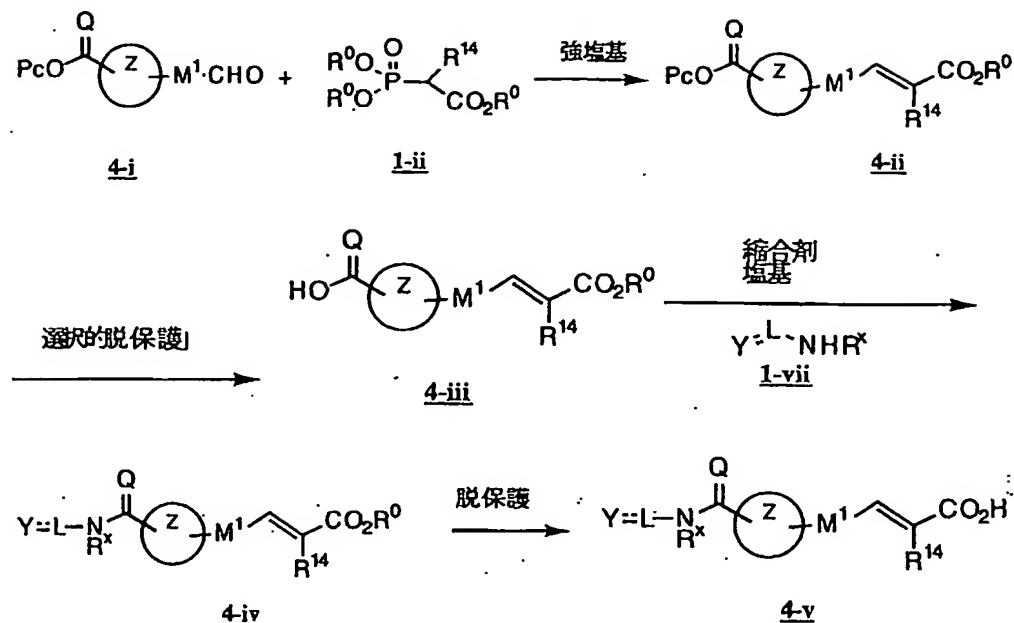
本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。)で表される化合物は例えば以

下の一般製造法A (4) で合成することができる。

一般製造法A (4)



〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{14}$ は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示し；一般式 $\text{PcOCQ-}$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式 $\text{-M}^1\text{CHO}$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。〕

一般式 (4-ii) の化合物は、一般式 (4-i) の化合物に一般式 (1-ii) の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般

式 (I-ii) である化合物と一般式 (4-i) の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

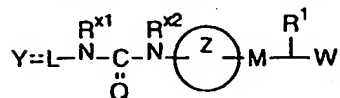
一般式 (4-iii) の化合物は、一般式 (4-ii) の化合物を有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等中で、トリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することにより製造できる。

一般式 (4-iv) の化合物は一般式 (4-iii) の化合物に一般式 (I-vii) の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことが出来る。

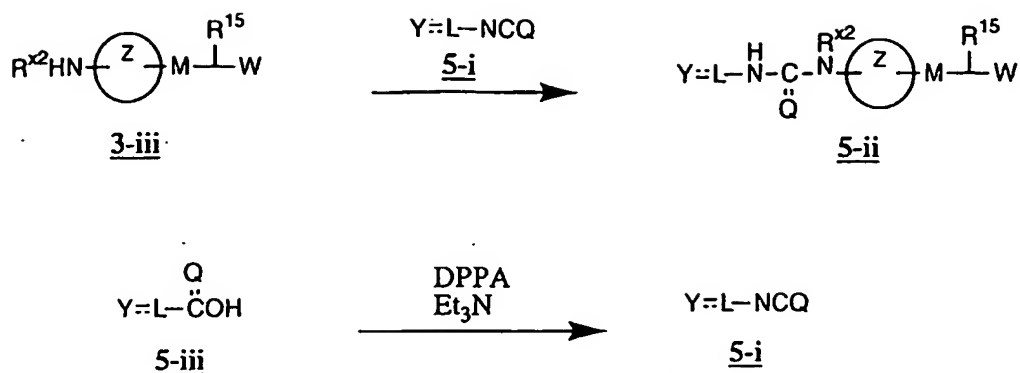
一般式 (4-v) の化合物は一般式 (4-iv) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の一般製造法 A (5) で合成することができる。

#### 一般製造法 A (5)



〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{15}$ は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示し；一般式 $\text{R}^{x2}\text{HN}-$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式 $-\text{MCH}(\text{R}^{15})\text{W}$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。〕

一般式(5-ii)の化合物は一般式(3-iii)の化合物と一般式(5-i)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中で反応させることにより合成できる。反応温度としては室温から50℃で行うことが出来る。

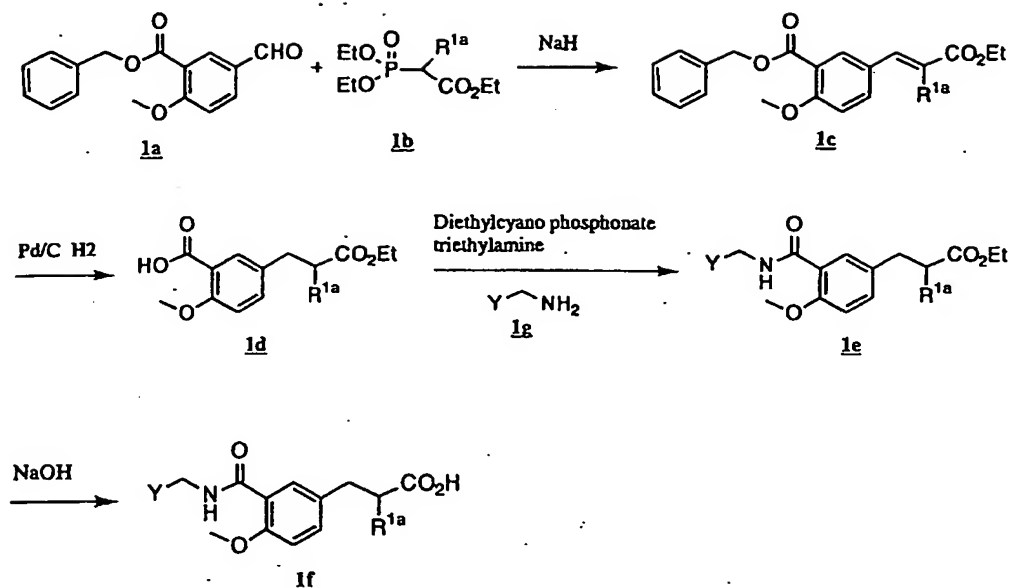
一般式(5-i)の化合物は一般式(5-iii)の化合物にアジ化ジフェニルホスホリル(DPPA)などを反応させることにより合成できる。

反応は有機溶媒例えばトルエン、テトラヒドロフラン等中有機塩基、例えばトリエチルアミン存在下で行うことが出来る。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

次に、より具体的に本発明化合物の一般的合成方法を述べる。本発明化合物は以下のような一般合成法により、また通常の有機合成手法により製造することができ

る。

# 製造法 A (I)



〔式中の記号は前記定義に同じ意味を、また $\text{R}^{1a}$ は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示す。〕

一般式 (Ic) の化合物は、一般式 (Ia) の化合物に一般式 (Ib) の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、 $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド等中一般式 (Ib) の化合物と一般式 (Ia) である化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、 $t$ -ブトキシカリウム等の存在下で行うことができる。反応温度としては氷冷から $50^\circ\text{C}$ で行うことができる。

一般式 (Id) の化合物は一般式 (Ic) の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒ



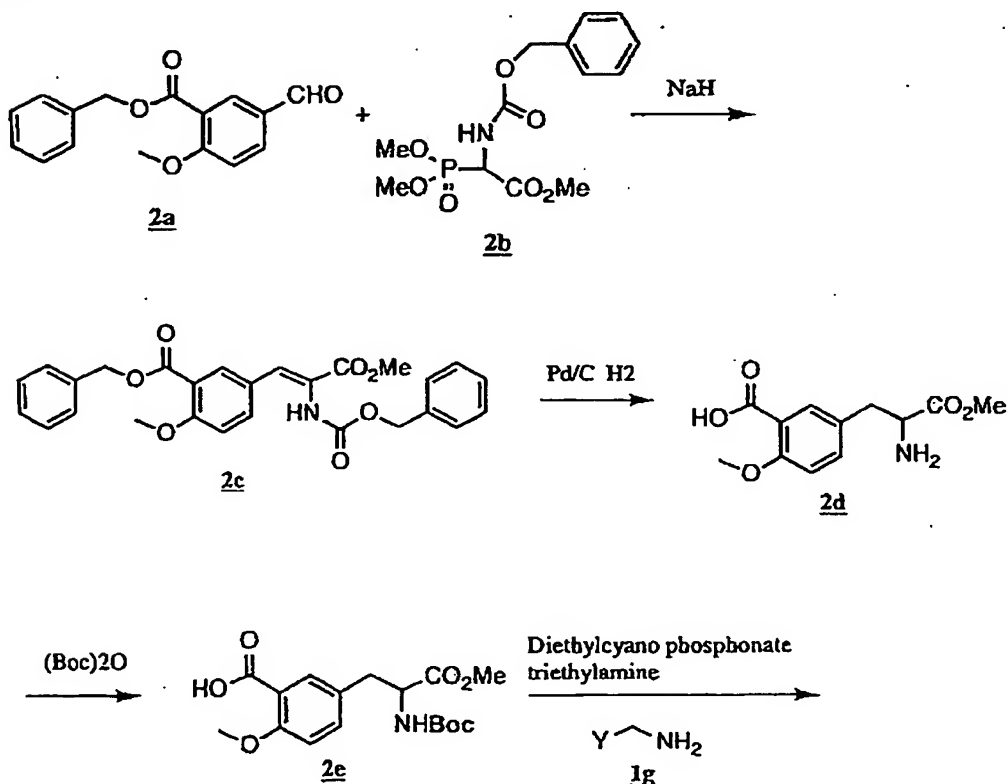
ドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

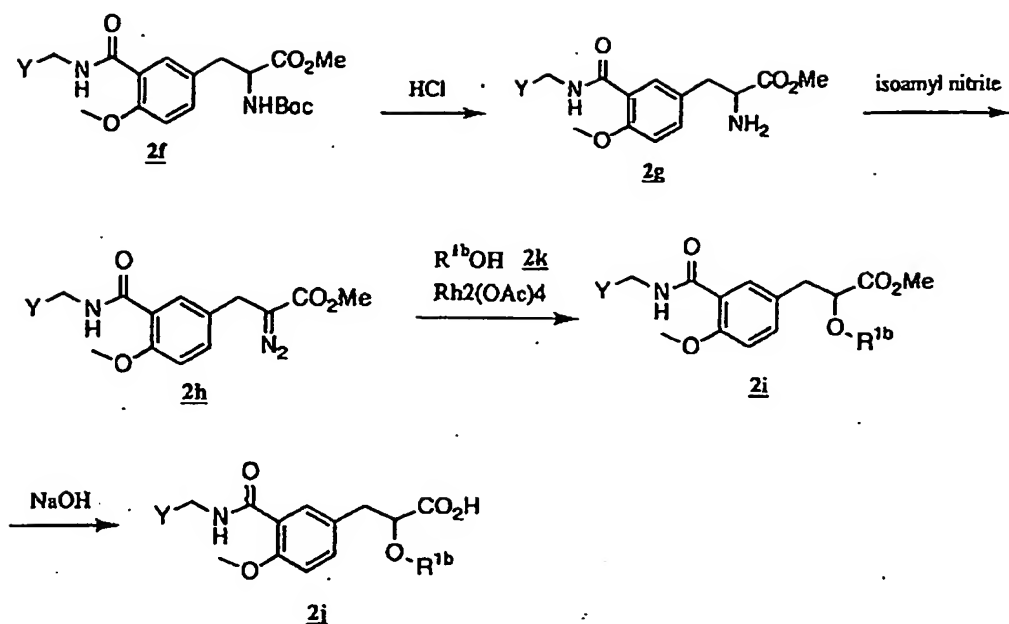
一般式 (1e) の化合物は一般式 (1d) の化合物に一般式 (1g) の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

一般式 (1f) の化合物は一般式 (1e) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 A (2)





[式中の記号は前記定義に同じ意味を、またR<sup>1b</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示す。]

一般式 (2c) の化合物は、一般式 (2a) の化合物に一般式 (2b) の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式 (2b) である化合物と一般式 (2a) の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷から50℃で行うことが出来る。

一般式 (2d) の化合物は一般式 (2c) の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造で

きる。反応温度としては氷冷下から室温でおこなうことが出来る。

一般式 (2e) の化合物は一般式 (2d) の化合物とジ-*t*-ブチルジカーボネートを反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばエタノール、メタノール中で有機塩基、例えばトリエチルアミン等の存在下で一般式 (2d) の化合物とジ-*t*-ブチルジカーボネートを反応させることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から50℃で行うことが出来る。

一般式 (2f) の化合物は一般式 (2e) の化合物に一般式 (1g) の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

一般式 (2g) の化合物は、有機溶媒、例えばメタノール、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル等中で一般式 (2f) の化合物を塩酸等と反応させることにより製造できる。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

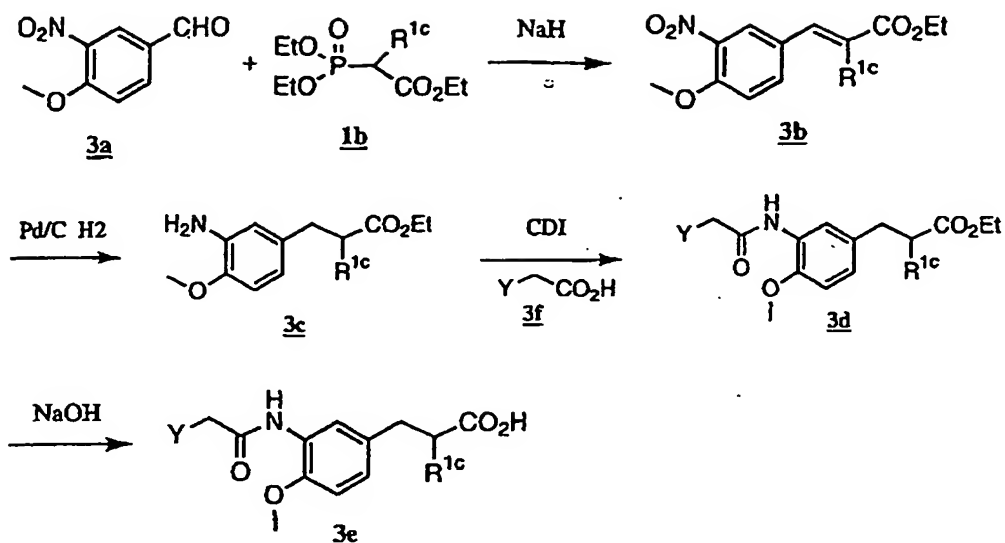
一般式 (2h) の化合物は一般式 (2g) の化合物と亜硝酸イソアミルとの反応により製造できる。

反応はクロロホルム等の有機溶媒中、酢酸等有機酸の存在下で一般式 (2g) の化合物に亜硝酸イソアミルを加えることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から50℃で行うことが出来る。

一般式 (2i) の化合物は一般式 (2h) の化合物と一般式 (2k) の化合物をロジウムアセテートの存在下加熱還流することにより製造できる。

一般式 (2j) の化合物は一般式 (2i) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

### 製造法 A (3)



〔式中の記号は前記定義に同じ意味を、またR<sup>1c</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示す。〕

一般式 (3b) の化合物は、一般式 (3a) の化合物に一般式 (1b) の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等中一般式 (1b) である化合物と一般式 (3a) の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことができる。反応温度としては氷冷から50℃で行うことができる。

一般式 (3c) の化合物は一般式 (3b) の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

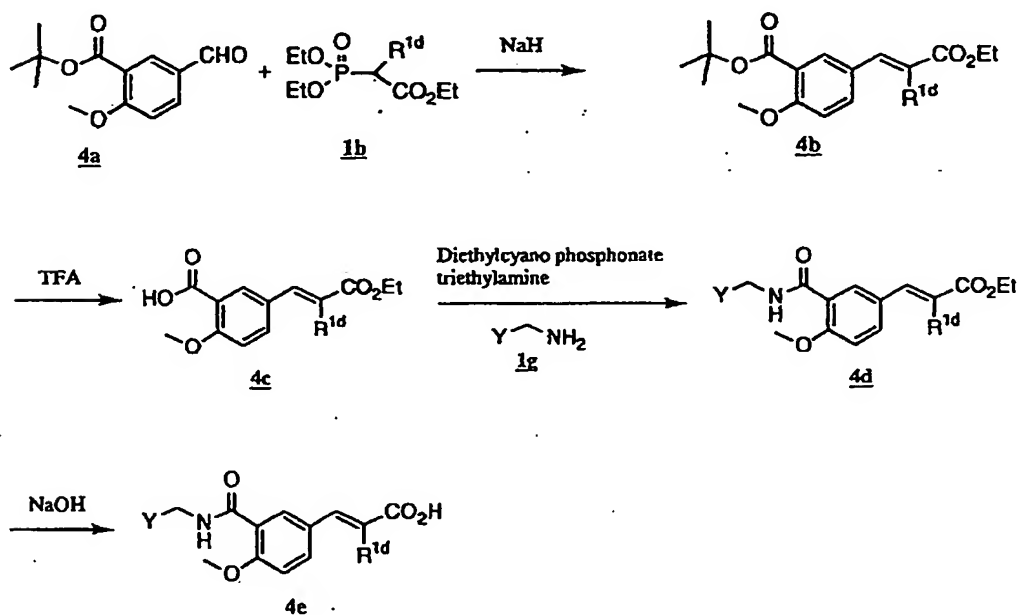
一般式 (3d) の化合物は一般式 (3c) の化合物に一般式 (3f) の化合物を作用させる

ことにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から50℃で行うことが出来る。

一般式 (3e) の化合物は一般式 (3d) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 A (4)



〔式中の記号は前記定義に同じ意味を、またR<sup>1d</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアリル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアリル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリー

ル基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示す。]

一般式 (4b) の化合物は、一般式 (4a) の化合物に一般式 (1b) の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等中一般式 (1b) である化合物と一般式 (4a) の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷から50℃で行うことが出来る。

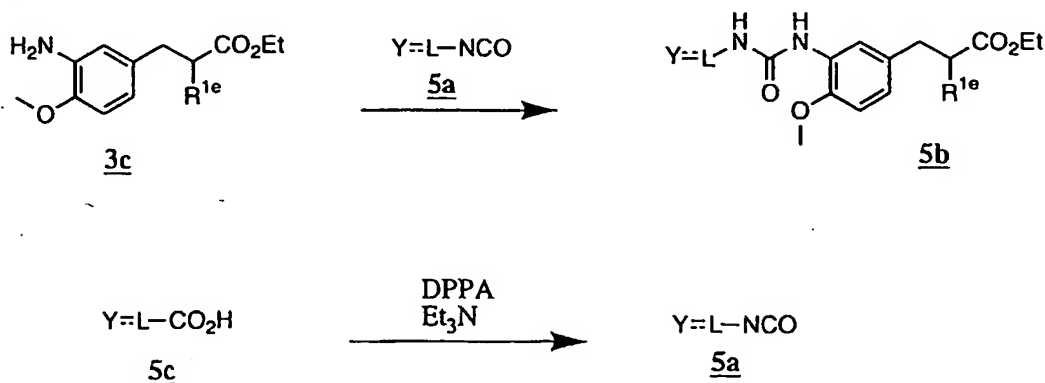
一般式 (4c) の化合物は、一般式 (4b) の化合物を有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等中で、トリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することにより製造できる。

一般式 (4d) の化合物は一般式 (4c) の化合物に一般式 (1g) の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

一般式 (4e) の化合物は一般式 (4d) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 A (5)



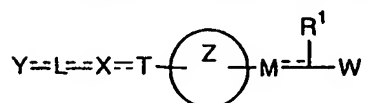
〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $R^6$ は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示す。〕

一般式(5b)の化合物は一般式(3c)の化合物と一般式(5a)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中で反応させることにより合成できる。反応温度としては室温から50℃で行うことが出来る。

一般式(5a)の化合物は一般式(5c)の化合物にアジ化ジフェニルホスホリル(DPPA)を反応させることにより合成できる。

反応は有機溶媒例えばトルエン、テトラヒドロフラン等中有機塩基、例えばトリエチルアミン存在下で行うことが出来る。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

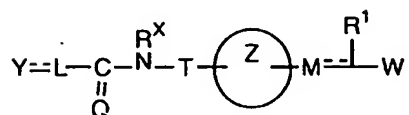
B. 一般式(1)においてTが単結合以外である、一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基を示す。)で表される本発明化合物の製造法。

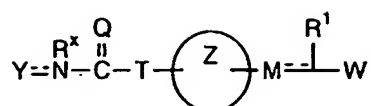
以下、本発明化合物の一般的合成法を述べる。

具体的には本発明中、以下の一般式



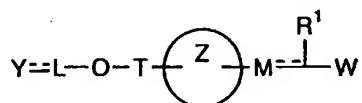
(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。)で表される化合物は例えば以下の製造法B(1)、B(6)またはB(7)で合成することができる。

具体的には本発明中、以下の一般式



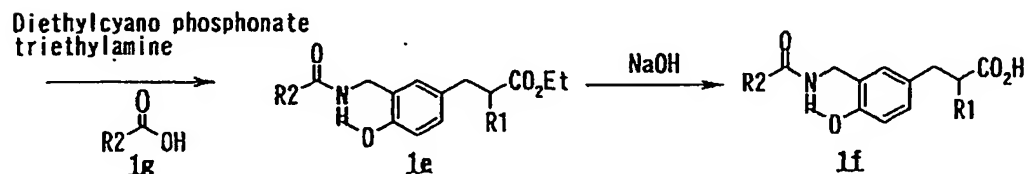
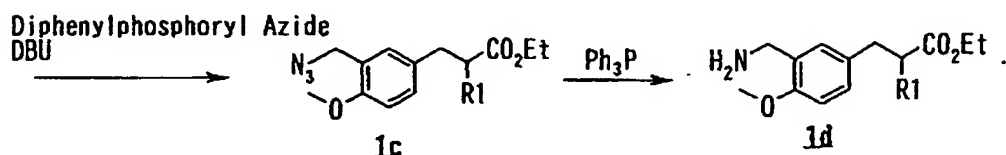
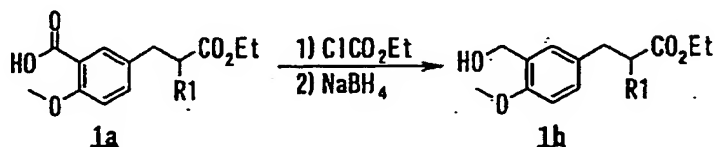
(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の製造法B (3) で合成することができる。

具体的には本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の製造法B (4) またはB (5) で合成することができる。

#### 製造法 B (1)



(式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $R^2$ は上記に示したY-L-基またはY-L-基に対応する基をそれぞれ示す。)

一般式 (1b) の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式 (1a) の化合物にクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル等を反応させることにより酸無水物とした後、水素化ホウ素ナトリウム、水素下ホウ素カリウム等で還元することにより製造できる。



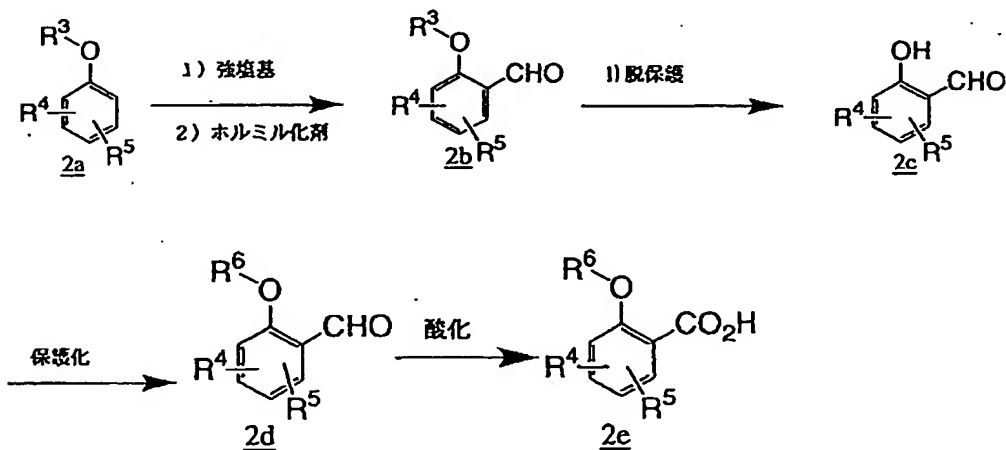
一般式 (1c) の化合物はトルエン等の有機溶媒中、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデセン等の有機塩基存在下で一般式 (1b) の化合物とアジ化ジフェニルホスホリルと反応させることにより製造できる。

一般式 (1d) の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式 (1c) の化合物にトリフェニルホスフィンを作用させることにより製造できる。

一般式 (1e) の化合物は一般式 (1d) の化合物に一般式 (1g) の化合物を作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

一般式 (1f) の化合物は一般式 (1e) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことができる。

#### 製造法 B (2)



[式中、R<sup>3</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記Yにおける置換基をそれぞれ示す。]

一般式 (2b) の化合物は、一般式 (2a) に無水ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどの溶媒中ノルマルブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、リチウムジイソブ

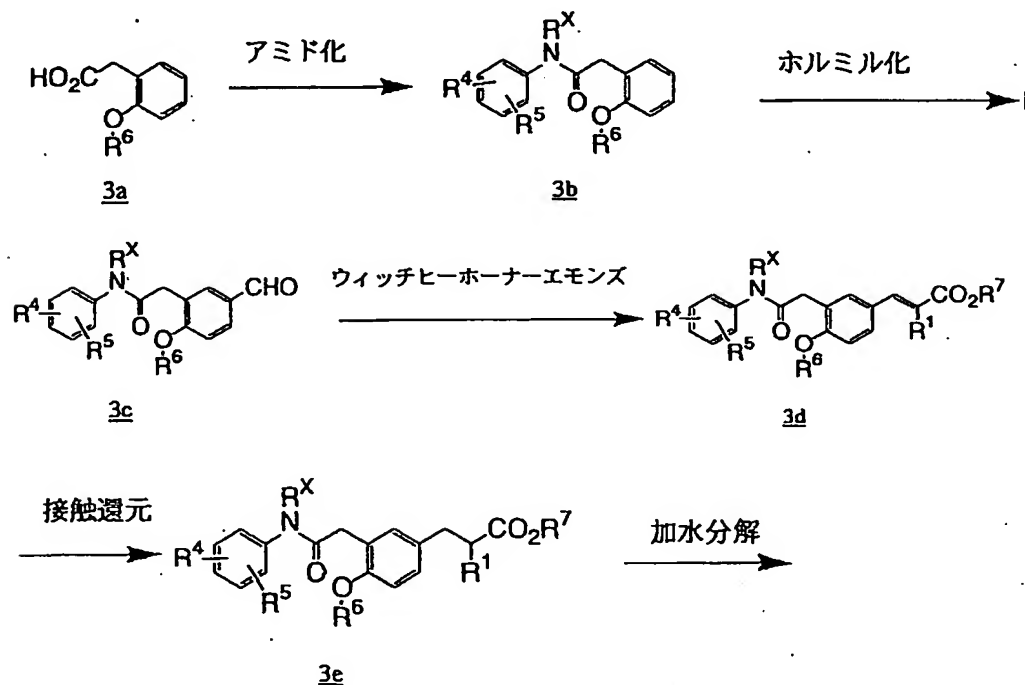
ロピルアミドなどの強塩基を作用させ、アルコキシ基のオルト位をリチオ化した後、N,N-ジメチルホルムアミドなどのホルミル化剤を反応させることにより製造出来る。反応温度としては-78℃から50℃で行うことが出来る。

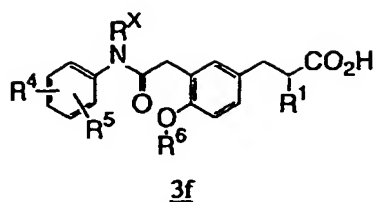
一般式 (2c) の化合物は一般式 (2b) の化合物のR<sup>1</sup>がメトキシメチル基などの場合、アセトンやテトラヒドロフランなどの溶媒中、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの酸を作用させて得ることが出来る。

一般式 (2d) の化合物は一般式 (2c) の化合物に、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドンなどの溶媒中、水素化ナトリウム、カリウムtertブトキシドなどの塩基を作用させた後、ヨウ化メチルなどのハロゲン化アルキルなどを反応させることにより得ることが出来る。反応温度は、-78℃から100℃の範囲で行うことが出来る。

一般式 (2e) の化合物は一般式 (2d) の化合物をジメチルスルホキシドとリン酸二水素ナトリウム水溶液の混合溶媒中、亜塩素酸ナトリウムなどの酸化剤を作用させることにより得ることが出来る。

### 製造法 B (3)





〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $R^6$ -基は前記環Z上の置換基を、 $R^7$ はカルボキシル基の保護基をそれぞれ示す。〕

一般式 (3b) の化合物は、一般式 (3a) の化合物に塩化チオニルや二塩化オキサリルなどの酸ハロゲン化剤をジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルムなどの溶媒中作用させた後適当なアニリン誘導体を作用させて製造できる。反応は $-20^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ でおこなうことができる。

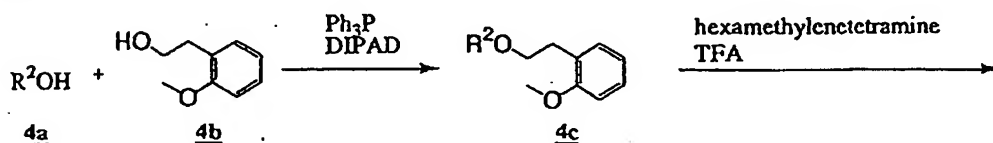
一般式 (3c) の化合物は、一般式 (3b) の化合物とヘキサメチレンテトラミンをトリフルオロ酢酸などの溶媒中、 $50^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ の範囲で作用させるか、ジクロロメタン中ジクロロメチルメチルエーテルと四塩化チタンを $-20^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ で作用させることにより製造出来る。

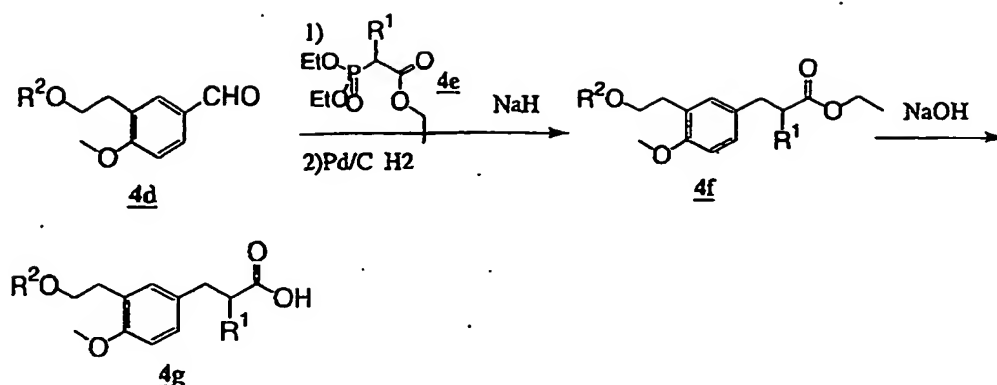
一般式 (3d) の化合物は、一般式 (3c) の化合物にN, N-ジメチルホルムアミドやN-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させることにより製造出来る。

一般式 (3e) の化合物は一般式 (3d) の化合物をエタノール、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造出来る。

一般式 (3f) の化合物は一般式 (3e) の化合物をエタノール、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の無機塩基で加水分解することにより製造出来る。

#### 製造法 B (4)





[式中、各記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。]

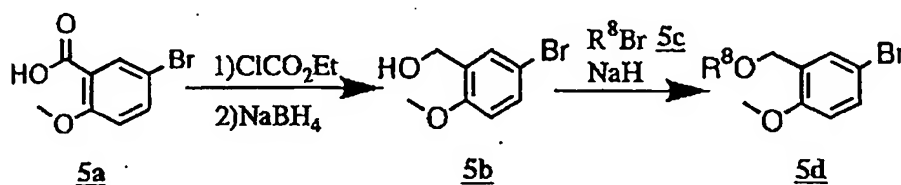
一般式 (4c) の化合物は、一般式 (4a) の化合物に一般式 (4b) の化合物を反応させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン等中、一般式 (4a) の化合物と一般式 (4b) の化合物をトリフェニルホスフィン存在下ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等と処理することにより行うことができる。

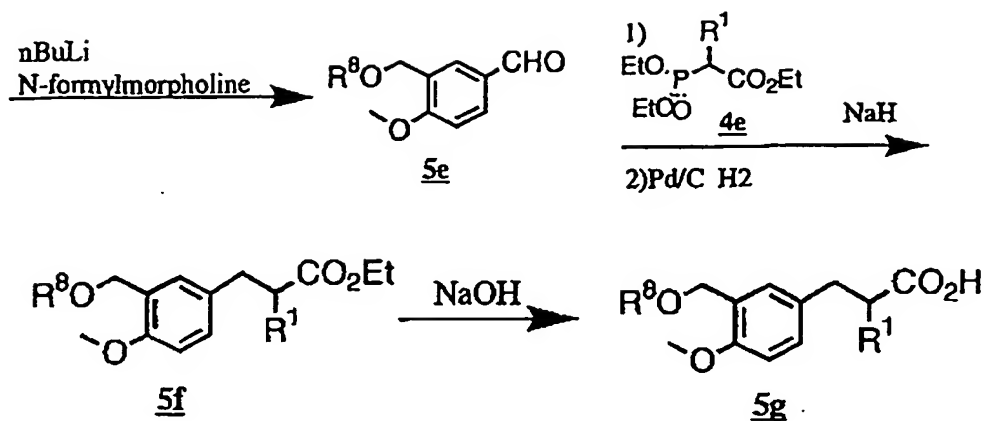
一般式 (4d) の化合物は一般式 (4c) の化合物とヘキサメチレンテトラミンをトリフルオロ酢酸などの溶媒中、50℃から100℃の範囲で作用させることにより製造出来る。

一般式 (4f) の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式 (4d) の化合物に一般式 (4e) の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム存在下で反応させた後、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

一般式 (4g) の化合物は一般式 (4f) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 B (5)





(式中、各記号は前記定義に同じ基を、R<sup>8</sup>は上記に示したY-L-基またはY=L-基に対応する基をそれぞれ示す。)

一般式 (5b) の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式 (5a) の化合物にクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル等を反応させることにより酸無水物とした後、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等で還元することにより製造できる。

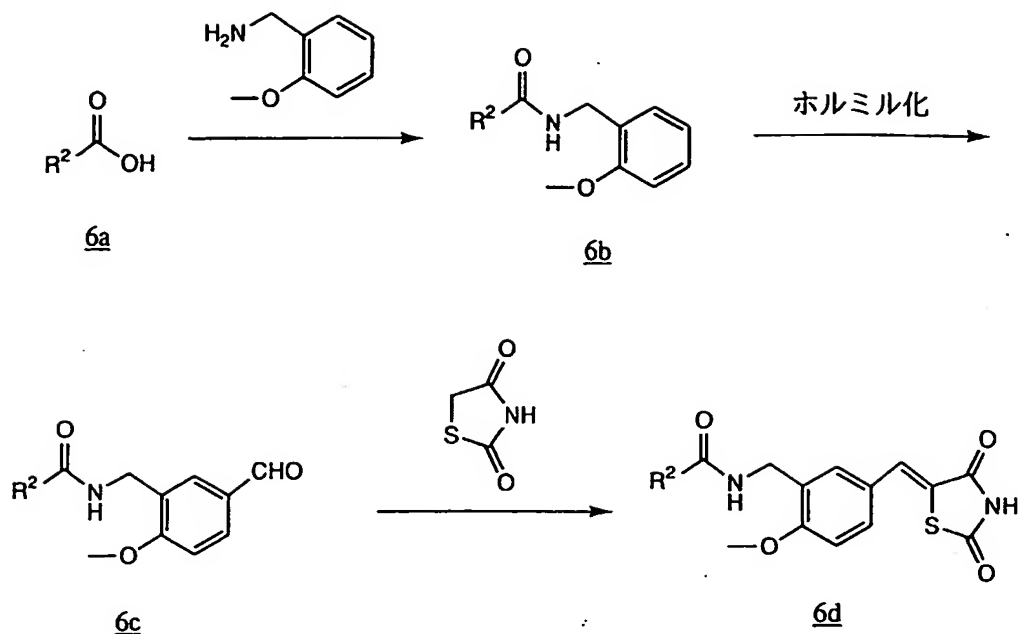
一般式 (5d) の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式 (5b) の化合物に一般式 (5c) の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム等存在下反応させることにより製造できる。

一般式 (5e) の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式 (5d) の化合物にN,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルモルホリン等をn-ブチルリチウム等存在下反応させることにより製造できる。

一般式 (5f) の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式 (5e) の化合物に一般式 (4e) の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム等存在下で反応させた後、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

一般式 (5g) の化合物は一般式 (5f) の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことができる。

製造法 B (6)



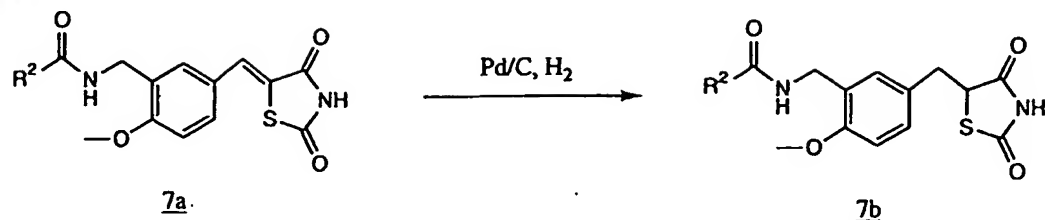
〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^2$ は上記に示したY-L-基またはY=L-基に対応する基をそれぞれ示す。〕

一般式(6b)の化合物は一般式(6a)の化合物に2-メトキシベンジルアルコールを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

一般式(6c)の化合物は、一般式(6b)の化合物とヘキサメチレンテトラミンをトリフルオロ酢酸などの溶媒中、50℃から100℃の範囲で作用させるか、ジクロロメタン中ジクロロメチルメチルエーテルと四塩化チタンを-20℃から50℃で作用させることにより製造出来る。

一般式(6d)の化合物は、一般式(6c)の化合物に2,4-チアゾリジンジオンを作用させることにより製造出来る。反応は有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン等中で、触媒として二級アミン(ピペリジン、ピロリジン等)と有機酸(酢酸、安息香酸等)存在下、加熱還流させることにより行うことができる。

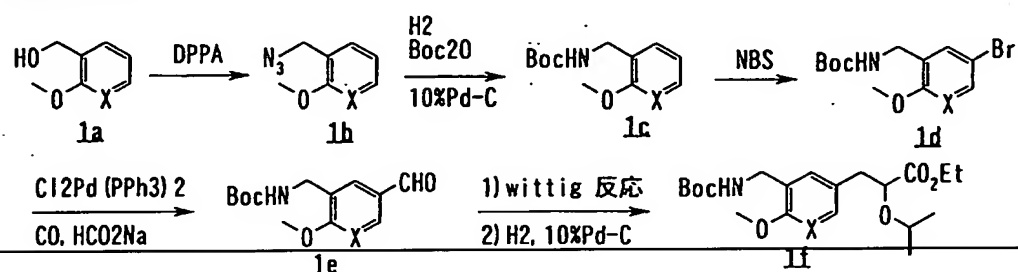
## 製造法 B (7)



〔式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $R^2$ は上記に示したY-L-基またはY=L-基に対応する基をそれぞれ示す。〕

一般式 (7b) の化合物は一般式 (7a) の化合物をエタノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温-加熱下、パラジウム炭素などの触媒存在下、常圧-20kg/cm<sup>2</sup>加圧下水素添加反応を行うことにより製造出来る。

## 製造法 C (1)



一般式 (1b) の化合物はトルエン等の有機溶媒中、ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデセン等の有機塩基存在下で一般式 (1b) の化合物とアジ化ジフェニルホスホリルと反応させることにより製造できる。反応温度としては、-20℃から50℃が好ましい。

一般式 (1c) の化合物は酢酸エチル等の有機溶媒中、10%パラジウム炭素、第三ブチルジカーボネートの存在下で一般式 (1b) の化合物を接触水素化還元することにより製造できる。

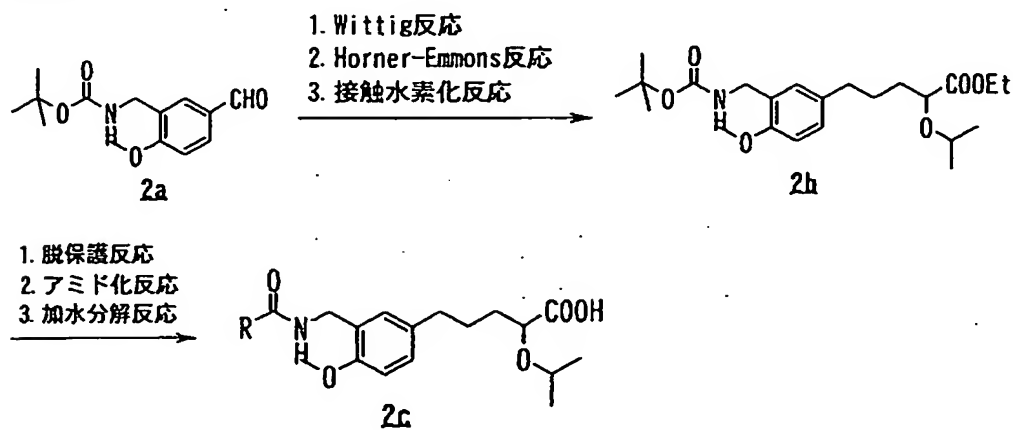
一般式 (1d) の化合物はN,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の有機溶媒中、一般式 (1c) の化合物をN-ブロモスクシイミドと反応させることにより製造できる。反応温度としては、-0℃から50℃が好ましい。

一般式 (1e) の化合物はN,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム等の金属触媒、ギ酸ナトリウム等の還元剤の存在下で一般式 (1c) の化合物と一酸化炭素と反応させることにより製造できる。反

応温度としては、80℃から150℃が好ましい。

一般式 (1f) の化合物は、一般式 (1e) の化合物にN, N-ジメチルホルムアミドやN-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させた後、エタノール、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造出来る。反応温度としては、0℃から50℃が好ましい。

#### 製造法C (2)



〔式中、Rは上記に示したY-L-基またはY=L-基に対応する基を示す。〕

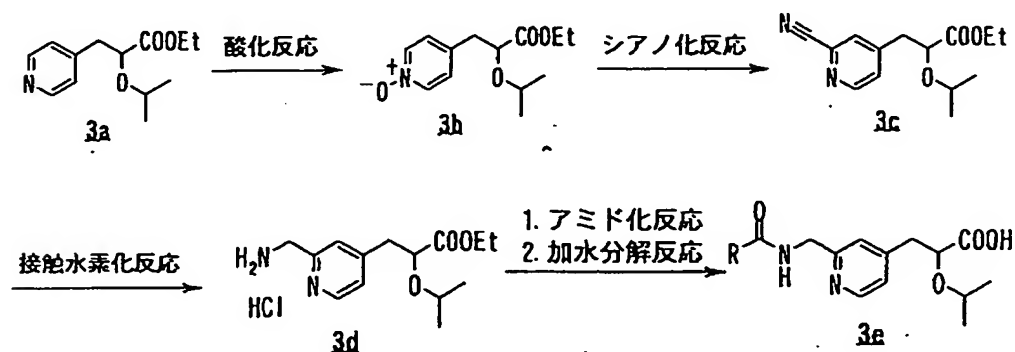
式 (2b) の化合物は、式 (2a) の化合物にトルエンなどの溶媒中、好ましくは80-100℃にて、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒドを作用させた後、N, N-ジメチルホルムアミドやN-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、適当なホスホネートを作用させ、次いで、メタノール、エタノール酢酸エチルテトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造できる。

一般式 (2c) の化合物は、式 (2b) の化合物の化合物のアミノ基の保護基であるtert-ブトキシカルボニル基を酸性条件下脱保護した後、生じたアミノ基にRCOOHを縮合させ、次いで、塩基によりエステル基を加水分解することにより製造できる。脱保護反応はジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、あるいはエタノールなどの溶媒中で塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いて行われる。縮合反応は、ジメチルスルホキシドやN, N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、1-エチル-



3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドあるいはシアノリン酸ジエチル等を縮合剤として行うことができる。また、必要ならば、トリエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。加水分解反応はメタノールやエタノールなどの溶媒中水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基を用いて行うことができる。

### 製造方法C (3)



[式中、Rは上記に示したY-L-基またはY=L-基に対応する基を示す。]

式(3b)の化合物は、式(3a)の化合物をジクロロメタンなどの溶媒中、 $m$ -クロロ過安息香酸などの有機過酸化物を作用させることで製造できる。本化合物は酢酸、水などを溶媒中、過酸化水素を作用させることによっても製造できる。

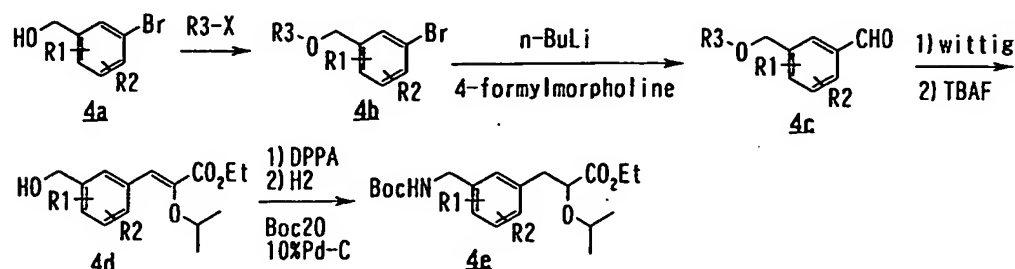
式(3c)の化合物は、式(3b)の化合物をジクロロメタンなどの溶媒中、ジメチルカルバミルクロリドおよびトリメチルシリルシアニドを作用させることで製造できる。

式(3d)の化合物は、式(3c)の化合物をメタノール、エタノール酢酸エチルテトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造できる。この際、塩酸などに代表される酸を添加すると、反応が加速される。

一般式(3e)の化合物は、式(3d)の化合物のアミノ基にRCOOHを縮合させた後に、塩基によりエステル基を加水分解することにより製造できる。縮合反応は、ジメチルスルホキシドやN,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドあるいはシアノリン酸ジエチル等を縮合剤として行うことができる。また、必要ならば、トリエチルアミンなどの塩基を添加

してもよい。加水分解反応はメタノールやエタノールなどの溶媒中水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基を用いて行うことができる。

#### 製造法C (4)



一般式 (4a) の化合物は、対応する安息香酸、ベンズアルデヒド誘導体を水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン等を用いて還元する事により得られる。反応温度としては、 $-20^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  が好ましい。

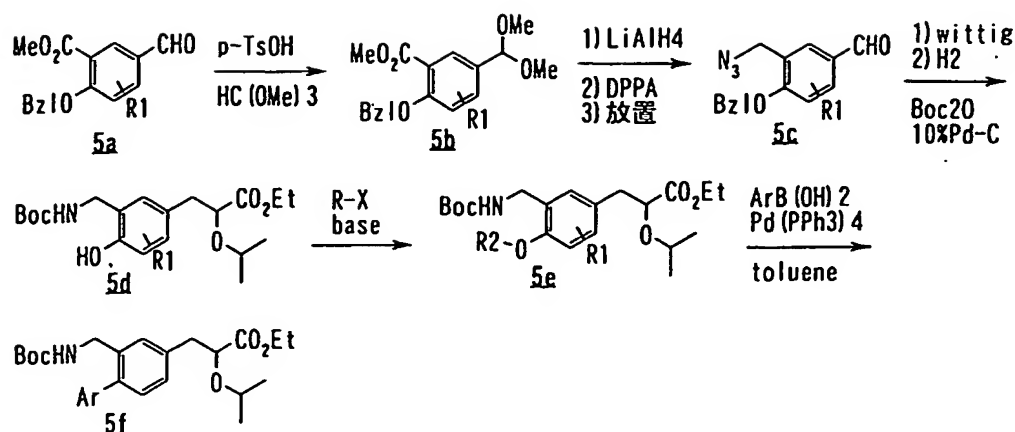
一般式 (4b) の化合物は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、一般式 (4b) の化合物にトリアルキルシリルハライド等のアルキル化剤を反応させることにより得られる。反応温度としては、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  が好ましい。

一般式 (4c) の化合物は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、一般式 (4b) の化合物にブチルリチウム等の強塩基を作用させ、リチオ化し4-ホルミルモルフォリン等のホルミル化剤を反応させることにより製造できる。反応温度としては $-78^{\circ}\text{C}$ が適当である。

一般式 (4d) の化合物は、一般式 (4c) の化合物にN, N-ジメチルホルムアミドやN-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させた後、テトラヒドロフラン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを反応させることにより得られる。反応温度としては、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  が好ましい。

一般式 (4e) の化合物はトルエン等の有機溶媒中、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン等の有機塩基存在下で一般式 (4d) の化合物とアジ化ジフェニルホスホリルと反応させた後、酢酸エチル等の有機溶媒中、10%パラジウム炭素、第三ブチルジカーボネートの存在下で接触水素化還元することにより製造できる。反応温度としては、 $-20^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  が好ましい。

#### 製造法C (5)



一般式 (5b) の化合物は、メタノール等の溶媒中、一般式 (5a) の化合物にオルトギ酸トリメチル等の脱水剤とトシル酸等の酸触媒の存在下、 $0^\circ\text{C}$  から  $80^\circ\text{C}$  の温度で、反応させることにより得られる。

一般式 (5c) の化合物は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、一般式 (5b) の化合物に水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を反応させることにより得られるアルコールをトルエン等の有機溶媒中、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデセン等の有機塩基存在下でアジ化ジフェニルホスホリルと反応させた後、塩酸等の酸を作用させることにより得られる。

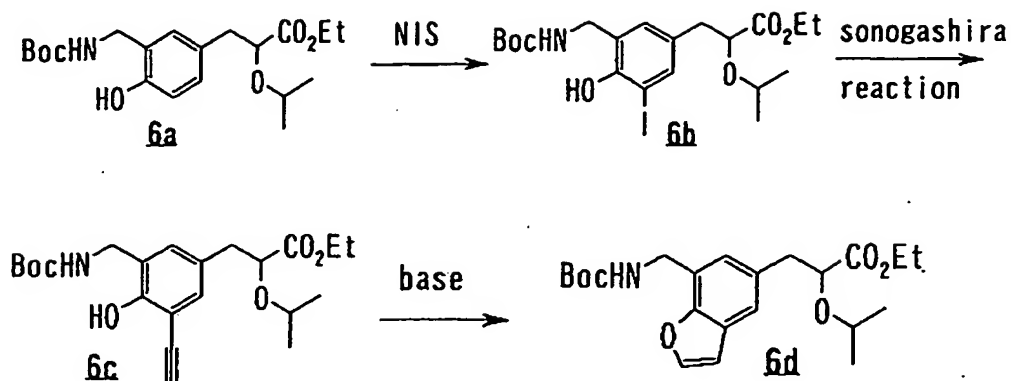
一般式 (5d) の化合物は、一般式 (5c) の化合物に  $\text{N, N}$ -ジメチルホルムアミドや  $\text{N}$ -メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させた後、エタノール、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造出来る。反応温度としては、 $0^\circ\text{C}$  から  $50^\circ\text{C}$  が好ましい。

一般式 (5e) の化合物は、 $\text{N, N}$ -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジン等の有機溶媒中、一般式 (5d) の化合物をヨードメタン、エタン、プロパン、トリフルオロメタンスルホンクロリド等のアルキル化剤を  $0^\circ\text{C}$  から  $50^\circ\text{C}$  にて反応させることにより得られる。

一般式 (5f) の化合物は、トルエン等の有機溶媒中、一般式 (5e) の化合物 ( $\text{R}_2 = \text{トリフルオロメタンスルホン誘導体}$ ) をテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の金属触媒と炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、アリルホウ酸誘導体を

80℃から150℃にて反応させることにより得られる。

### 製造法C (6)

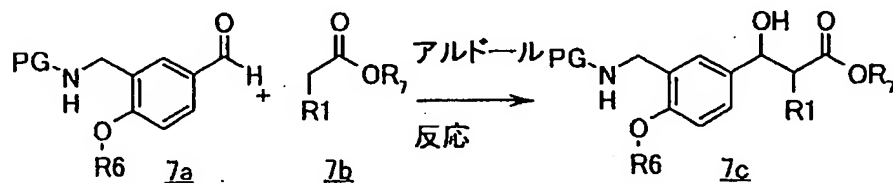


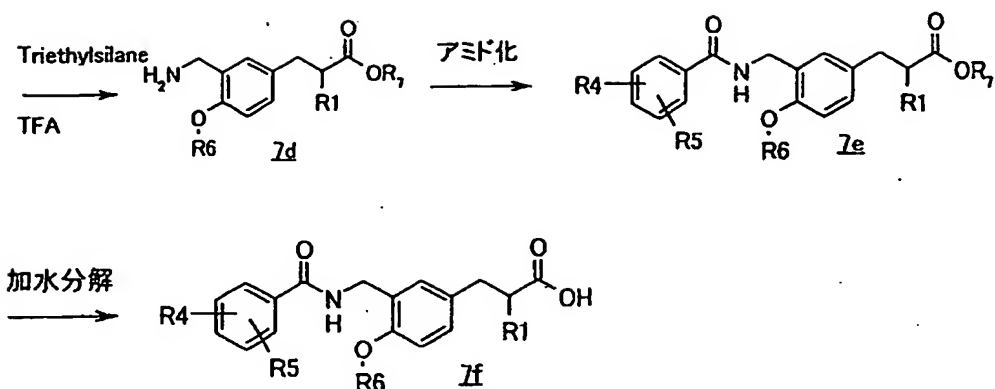
一般式 (6b) の化合物はN, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の有機溶媒中、一般式 (6a) の化合物をN-イオドスクシイミドと反応させることにより製造できる。反応温度としては、-0℃から50℃が好ましい。

一般式 (6c) の化合物はN, N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム等の金属触媒、よう化銅、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下で一般式 (6b) の化合物とアセチレンを反応させることにより製造できる。反応温度としては、80℃から150℃が好ましい。

一般式 (6d) の化合物はN, N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下で一般式 (6c) の化合物を加熱することにより得られる。反応温度としては、80℃から150℃が好ましい。

### 製造法C (7)





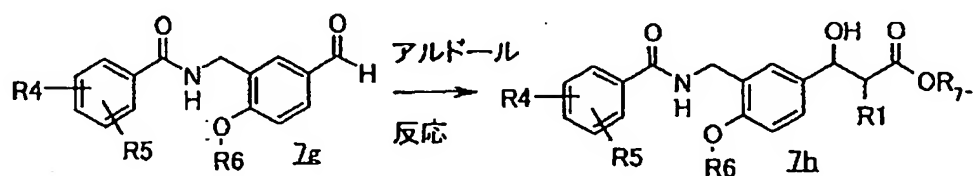
一般式 (7c) の化合物は $-78^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ の範囲でテトラヒドロフラン等の無水溶媒中、一般式 (7b) の化合物にヘキサメチルジシラザンナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を反応させた後、一般式 (7a) の化合物 (PGは酸で切れる保護基を意味する) と反応させることにより製造できる。

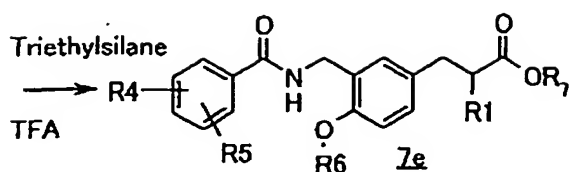
一般式 (7d) の化合物は $0^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲で一般式 (7c) の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。

一般式 (7e) の化合物は $-78^{\circ}\text{C}$ から室温までの範囲でN, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、あるいはジエチルエーテル等の無水溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で一般式 (7d) の化合物と適当な酸クロリド、活性化エステル等を反応させることにより製造できる。

一般式 (7f) の化合物は一般式 (7e) の化合物をエタノール、メタノール、あるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウムや水酸化リチウム等の無機塩基で加水分解することにより製造できる。

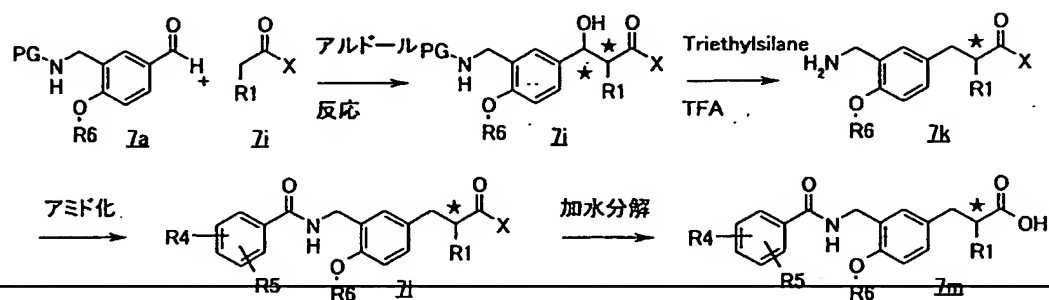
また、中間体 (7e) は以下のルートによっても製造できる。





一般式 (7h) の化合物は $-78^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ の範囲でテトラヒドロフラン等の無水溶媒中、一般式 (7b) の化合物にヘキサメチルジシラザンナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を反応させた後、一般式 (7g) の化合物と反応させることにより製造できる。

一般式 (7e) の化合物は $0^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲で一般式 (7h) の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。



一般式 (7j) の化合物は $-78^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲でトルエン、ジクロロメタン等の無水溶媒中、一般式 (7i) の化合物 (Xはオキサゾリジノン等の不斉補助基を意味する) にジブチルボロントリフレート等のジアルキルボラン化合物を反応させた後、 $-78^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲で一般式 (7a) の化合物 (PGは酸で切れる保護基を意味する) と反応させることによりジアステレオ選択的に製造できる。

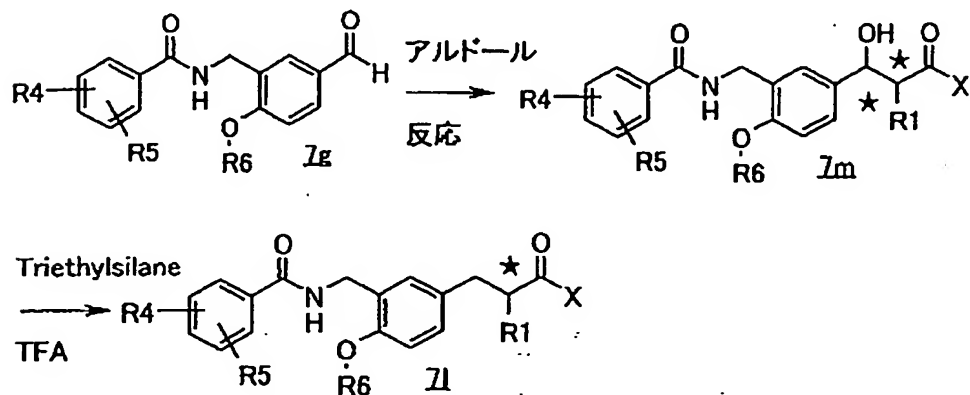
一般式 (7k) の化合物は $0^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲で一般式 (7j) の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。

一般式 (7l) の化合物は $-78^{\circ}\text{C}$ から室温までの範囲でN, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、あるいはジエチルエーテル等の無水溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で一般式 (7k) の化合物と適当な酸クロリド、活性エステル等を反応させることにより製造できる。

一般式 (7m) の化合物は $-30^{\circ}\text{C}$ から室温までの範囲でエタノール、メタノール、あ

るいはテトラヒドロフラン等の溶媒中、又はこれらの溶媒の一つと水との混合溶媒中で、一般式 (7l) の化合物を水酸化リチウム／過酸化水素、または水酸化ナトリウム等の無機塩基と反応させること、又はナトリウムメトキシドと水酸化ナトリウムと順次反応させることにより製造できる。

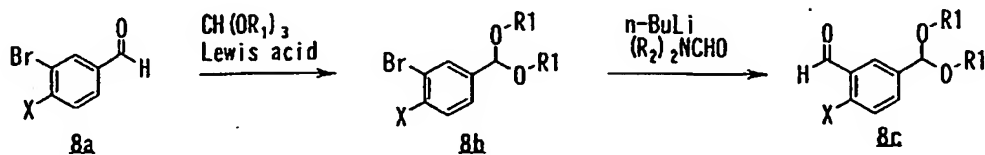
また、中間体 (7l) は以下のルートによっても製造できる。

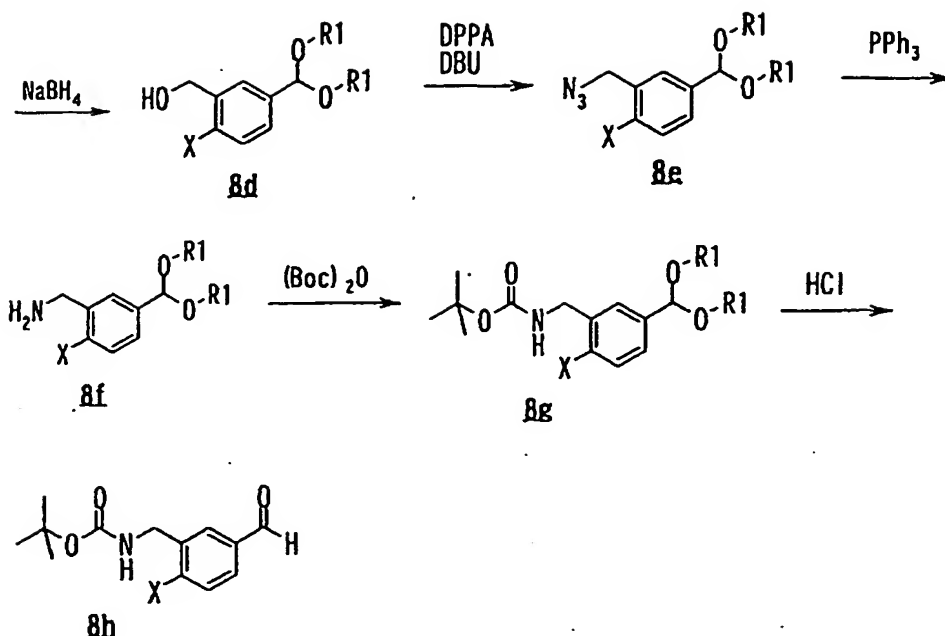


一般式 (7m) の化合物は-78℃から室温の範囲でトルエン、ジクロロメタン等の無水溶媒中、一般式 (7i) の化合物 (Xはオキサゾリジノン等の不斉補助基を意味する) にジブチルボロントリフレート等のジアルキルボロン化合物を反応させた後、-78℃から室温の範囲で一般式 (7g) の化合物と反応させることによりジアステレオマ選択的に製造できる。

一般式 (7l) の化合物は0℃から室温の範囲で一般式 (7m) の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。

#### 製造法C (8)





一般式 (1b) の化合物は一般式 (1a) の化合物にルイス酸の存在下オルトエステルを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、トルエン等中で行うことが出来る。ルイス酸としてはp-トルエンスルホン酸、塩酸等を用いることが出来、オルトエステルとしてはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等を用いることが出来る。反応温度としては室温から100℃で行うことが出来る。

一般式 (8c) の化合物は、一般式 (8b) の化合物にn-ブチルリチウム等の塩基を作用させ、更にN,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルモルホリン等を反応させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等中に行うことが出来、反応温度としては-80℃から0℃で行うことが出来る。

一般式 (8d) の化合物は一般式 (8c) の化合物にメタノール、エタノール等の溶媒中水素化ホウ素ナトリウムを反応させることにより製造できる。反応温度としては、0℃から室温で行うことが出来る。

一般式 (8e) の化合物は一般式 (8d) の化合物に1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンの存在下ジフェニルホスホリルアジドを反応させることにより合成できる。反応はトルエン、中に行うことが出来、反応温度としては0℃から室温で行う



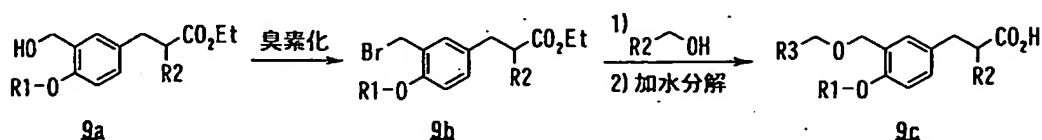
ことが出来る。

一般式 (8f) の化合物は一般式 (8e) の化合物にトリフェニルホスフィンを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、水等で行うことが出来、反応温度としては0℃から50℃で行うことが出来る。

一般式 (8g) の化合物は一般式 (8f) の化合物に第三ブチルジカーボネートを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等で行うことが出来、反応温度としては0℃から室温で行うことが出来る。

一般式 (8h) の化合物は一般式 (8g) の化合物を塩酸等の酸で処理することにより製造できる。反応溶は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、アセトン等で行うことが出来、反応温度としては0℃から室温で行うことが出来る。

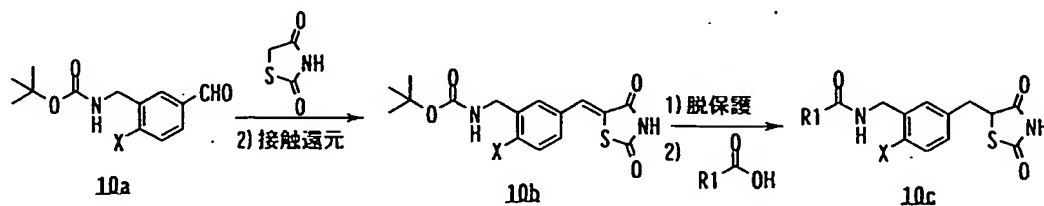
#### 製造法C (9)



一般式 (9b) の化合物は、一般式 (9a) の化合物にジクロロメタン等の溶媒中、三臭化リン、臭化チオニル等を作用させることにより製造できる。

一般式 (9c) の化合物は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、一般式 (9b) の化合物とアルコールを作用させてエーテル化させた後、エタノールまたはメタノール中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基で加水分解することにより製造できる。

#### 製造法C (10)

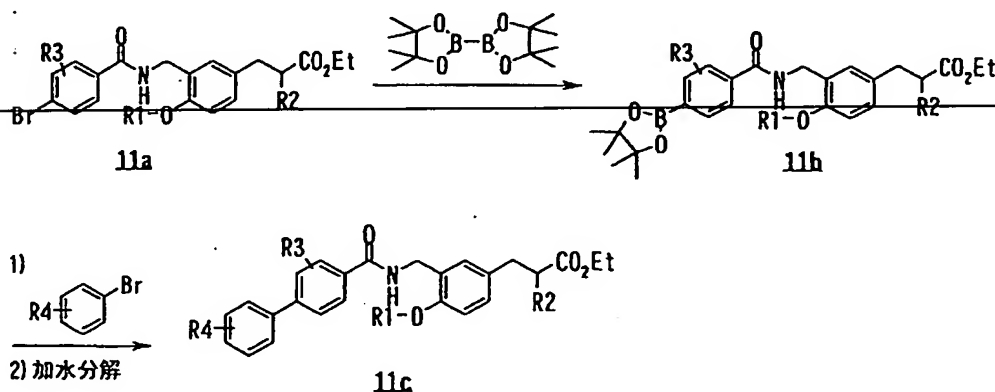


一般式 (10b) の化合物は、一般式 (9b) の化合物に有機酸 (酢酸、安息香酸等) および二級アミン (ピペリジン、ピロリジン等) 存在下、ベンゼン、トルエン等の有

機溶媒中で、2, 4-チアゾリジンジオンを加熱還流下にて作用させた後、エタノール、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温-加熱下、パラジウム炭素などの触媒存在下、常圧-20kg/cm<sup>2</sup>加圧下水素添加反応を行うことにより製造できる。

一般式 (10c) の化合物は、一般式 (10b) の化合物のアミノ基の保護基であるtert-ブトキシカルボニル基を酸性条件下脱保護した後、生じたアミノ基にカルボン酸を縮合させることにより製造できる。脱保護反応はジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、あるいはエタノールなどの溶媒中で塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いて行われる。縮合反応は、ジメチルスルホキシドやN, N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドあるいはシアノリン酸ジエチル等を縮合剤として行うことができる。また、必要ならば、トリエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。

#### 製造法C (11)



一般式 (11b) の化合物は、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム等の触媒および酢酸カリウム等の無機塩基存在下、室温-加熱還流下にて一般式 (11a) およびビス (ピナコラート) ジボロンを反応させることにより製造できる。

一般式 (11c) の化合物は、ジメトキシエタン等の溶媒中、1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム等の触媒および炭酸カリウム等の無機塩基存在下、室温-加熱還流下にて一般式 (11b) およびアリールブロミドを反応さ

せた後、エタノールまたはメタノール中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基で加水分解することにより製造できる。

上記の合成法において、保護基で保護された水酸基とは、水酸基の保護基で保護された水酸基を意味し、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えば*t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロベニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロベニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロベニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロベニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

次に、保護基で保護されたアミノ基におけるアミノ基の保護基とは、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく、特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル

基、*t*-ブチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロルベンジリデン基、3, 5-ジ (*t*-ブチル) -4-ハイドロキシベンジリデン基、3, 5-ジ (*t*-ブチル) ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げるができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

また、カルボキシ基の保護基とは、具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基で保護されたカルボキシ基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基のような直鎖状若しくは分枝鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基のようなハロゲン低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、*t*-メトキシカルボニルオキシエチル基、*t*-エトキシカルボニルオキシエチル基のような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、*p*-メトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基等を挙げるができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

上記で説明したとおりであるが、本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノ

ールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾロン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

上記で説明したとおりであるが、本発明で使用する塩基としては、反応を阻害しないものであって、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されず、具体的には例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウム

メチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラート等が挙げられる。

上記で説明したとおりであるが、本発明で使用する還元剤としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成に用いられているものであればよく特に限定されず、具体的には例えば $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、Selectride、Super Hydride ( $\text{LiBHEt}_3$ )、 $\text{LiAlH}_4$ 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red<sub>6</sub>-al、binapなどの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などが挙げられる。

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本発明に係る医薬は上記の如くPPARのagonist作用によりインスリン抵抗性を改善するものであるが、本願発明はインスリン抵抗性改善剤に限られず、PPAR ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ) のagonist作用 [例えばPPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用に基づいていてもよく、PPAR $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用に基づいていてもよい] に基づいて様々な医薬として用いることができる。

例えば、PPARはインスリン抵抗性の他に、血中脂質との関係、または炎症疾患との関係 [Current Opinion in Lipidol. 10:245-257, 1999; Jiang, C., et al., PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines, Nature 391:82-86 (1998); Jackson, S.M., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19: 2094-2104 (1999); Su, C.G., et al., A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response., J Clin Invest 1999 Aug;104(4):383-9; Ricote, M., et al., The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation., Nature 1998 Jan 1;391(6662):79-82] などが知られており、これらで有効とされる目的の疾患にも使用することができる。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり100 $\mu$ g～10gであり1～数回に分けて投与する。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

次に本願の有用性を示すために薬理実験例を示す。

実験例 1：血糖低下率、血中トリグリセライド低下率、血中遊離脂肪酸低下率の測定

雄db/dbマウス（日本チャールズリバー、横浜）に対し、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した薬物（30mg/kg/日；\*但し実施例36g）及び37e）については1mg/kg/日）を、ゾンデを用いて1日1回経口投与した。採血は1時間絶食後、投薬前と4日目と9日目に尾静脈より行った。10日目の経口ブドウ糖負荷試験は前日より一晩絶食後、翌朝グルコースを2g/kg負荷し、実施した。血漿グルコース、トリグリセライド（TG）、遊離脂肪酸（NEFA）はそれぞれグルコースC-IIテストワコー（商標：和光純薬、東京）、デタミナーL TG II（商標：協和メデックス、東京）、NEFA C-テストワコー（商標：和光純薬、東京）の市販キットを用いて測定した。得られた血糖低下率、血中トリグリセライド低下率、血中遊離脂肪酸低下率をそれぞれ表1に示した。

表1

in vivo db/db mice 投与9日目

in vivo db/db mice 投与9日目			
	血糖低下率 (%)	血中トリグリセ ライド 低下率(%)	血中遊離脂肪 酸 低下率(%)
実施例2d)	44.6	71.6	46.7
実施例3d)	27.5	63.8	47
実施例5d)	53.6	58.8	65.5
実施例9b)	46.1	80.4	62.9
実施例36g)*	51.5	55.2	54.0
実施例37e)*	48.1	68.3	70.2

実験例 2：転写活性の測定

GAL4-PPAR LBDのキメラ発現ベクターは、yeastの転写因子であるGAL4の1-147アミノ酸領域に、ヒトPPARの167-468（PPAR $\alpha$ ）、138-440（NUC-1）、174-475（PPAR $\gamma$ ）



アミノ酸領域 (LBD; Ligand Binding Domain) を連結させてそれぞれ構築した。レポーター遺伝子にはPLAP (Placental Alkaline Phosphatase) を使い、これを5 copyのGAL4 DNA binding elementを含むTK promoterの下流に連結させ構築した。Host cellにはCV-1 (ATCC CCL-70) を用いた。すなわち、CV-1 cellを35 mm dishに5x10E5になるように蒔き、10% FCS/DMEMで24時間培養後、FuGENE 6 transfection reagentを使用して、GAL4-PPAR LBD expression vectorとGAL4 DBD-TK-PLAP expression vectorをco-transfectした。Transfectionを行った24時間後に、1x10E4/wellになるように96-well plateに蒔き直し、さらに24時間培養を続けた。24時間後に、内在性alkaline phosphataseを失活させるために65°Cで処理した10% FCSを含むDMEMに培地交換するとともに、任意の濃度で化合物を添加した。化合物添加後24時間の間に分泌されたPLAP活性により転写活性を測定し、EC50を算出した。PLAP活性は、培養上清10μlにassay buffer 50μlと化学発光基質50μlを加え、室温で1時間インキュベート後に測定した。PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ およびPPAR $\gamma$ に対する転写活性をそれぞれ表2に示した。

表2

転写活性 EC50 単位は $\mu$ M

	PPAR $\alpha$	PPAR $\beta$	PPAR $\gamma$
実施例2d)	0.08	2.513	0.382
実施例3d)	0.087	5.072	0.217
実施例5d)	0.394	0.789	0.254
実施例9b)	0.701	>30	0.746
実施例18d)	0.162	8.054	>10
実施例36g)	0.012	0.037	0.047
実施例37e)	0.028	0.432	0.016

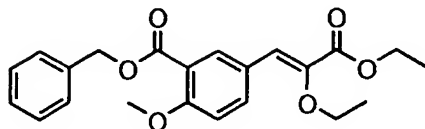
以上のように、本発明化合物は優れた血糖および血中脂質改善作用を有し、抗糖尿病剤、抗高脂血症剤およびインスリン抵抗性改善剤として非常に有用である。

## 実施例

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## 実施例1

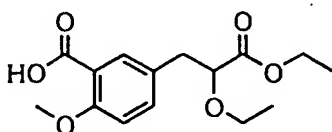
## 製造例1a)



エチル2-(ジエチルホスホリル)-2-エチルアセテート1.5gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム0.26gを加えた。反応液を氷冷下で30分間攪拌した後、ベンジル5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート1.5gを加え、室温で20時間攪拌した。反応物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画よりベンジル5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-2-メトキシベンゾエート1.6gをE-Z混じりで得た。

<sup>1</sup>H-NMR (Z-isomer, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H) 3.96 (s, 3H) 3.98 (q, J=6.8Hz, 2H) 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H) 6.92 (s, 1H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.30-7.43 (m, 5H) 7.90 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H)

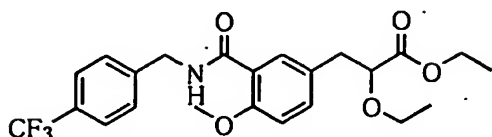
## 製造例1b)



ベンジル5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-2-メトキシベンゾエート1.6gをエタノール30mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.35gを加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸1.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.34 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.61 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.98 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.05 (s, 3H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.47 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H)

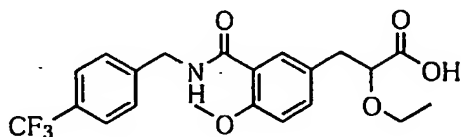
实施例1c) .



5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸0.58gと4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン0.34gをN,N-ジメチルホルムアミド7mlに溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル0.30ml、トリエチルアミン0.27mlを加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)溶出分画よりエチル2-エトキシ-3-(4-メトキシ-3-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]カルボニル]フェニル)プロパノエート0.64gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.34 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.61 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.01 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

### 实施例1d)



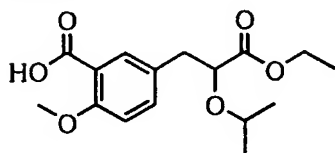
エチル 2-エトキシ-3-(4-メトキシ-3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエート0.25gをメタノール7mlに溶解し、1N水

酸化ナトリウム3mlを加え、室温で14時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-エトキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸0.18gを得た

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.82 (dd,  $J=8.0, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 2.91 (dd,  $J=5.2, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (dq,  $J=7.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (dq,  $J=7.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 3.94 (dd,  $J=5.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.55 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 7.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.78 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例2

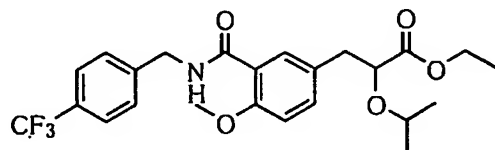
### 製造例2b)



製造例1b)と同様の方法で5-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.02 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.03 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (s, 3H) 4.15-4.22 (m, 2H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.08 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例2c)

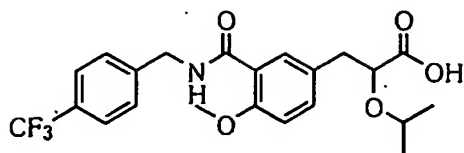


実施例1c)と同様の方法でエチル2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.01 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,

J=6.0Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.05 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.14-4.21 (m, 2H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.13 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.30 (m, 1H)

#### 実施例2d)

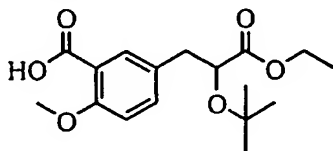


実施例1 d)と同様の方法で2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.89 (t, J=6.0Hz, 3H) 1.03 (t, J=6.0Hz, 3H) 2.76 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.88 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.48 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.99 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.77 (t, J=6.0Hz, 1H)

#### 実施例3

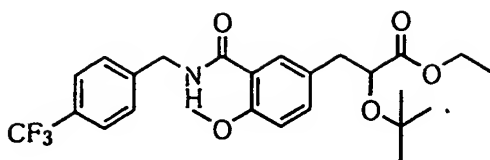
##### 製造例3b)



製造例1b)と同様の方法で5-(3-エトキシ-2-tert-ブトキシ-3-オキシプロピル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.02 (s, 9H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.85 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 4.06 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.47 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.07 (d, J=2.4Hz, 1H)

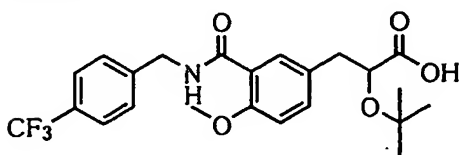
##### 実施例3c)



実施例1 c)と同様の方法でエチル2-tert-ブトキシ-3-(4-メトキシ-3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (s, 9H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.85 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.93 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.18 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.29 (m, 1H)

実施例3d)

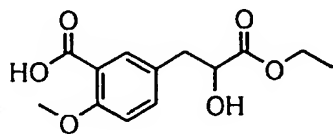


実施例1 d)と同様の方法で2-tert-ブトキシ-3-(4-メトキシ-3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.94 (s, 9H) 2.70 (dd,  $J=8.8, 13.2\text{Hz}$ , 1H) 2.83 (dd,  $J=4.4, 13.2\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.56 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.77 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例4

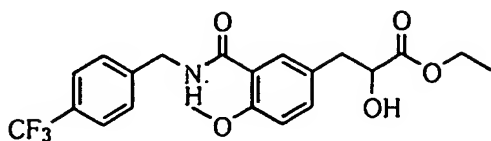
製造例4b)



製造例1b)と同様の方法で5-(3-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.12 (dd,

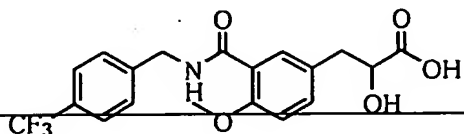
J=4.8, 14.0Hz, 1H) 4.06 (s, 3H) 4.23 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.40 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.47 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H)  
 実施例4c)



実施例1 c)と同様の方法でエチル2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.95 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.15 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) 4.23 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.40-4.43 (m, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.28 (m, 1H)

実施例4d)

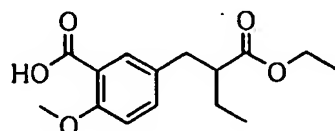


実施例1 d)と同様の方法で2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.75 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.90 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.08 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.77 (t, J=6.0Hz, 1H)

## 実施例5

製造例5b)

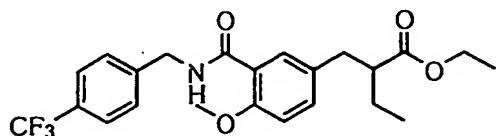


製造例1b)と同様の方法で5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシ安息香酸

香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.70 (m, 2H)  
2.54-2.60 (m, 1H) 2.75 (dd,  $J=6.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.91 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H)  
4.02-4.10 (m, 2H) 4.05 (s, 3H) 6.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H)  
8.00 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

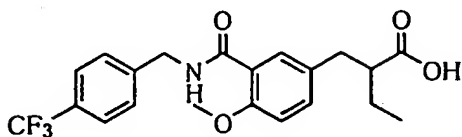
実施例5c)



実施例1 c)と同様の方法でエチル2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]ベンジル]ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.70 (m, 2H)  
2.54-2.61 (m, 1H) 2.75 (dd,  $J=6.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H)  
3.92 (s, 3H) 4.04-4.15 (m, 2H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.89 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)  
7.26 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.05  
(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (m, 1H)

実施例5d)



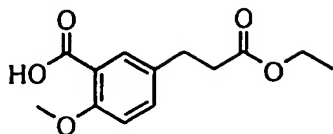
実施例1 d)と同様の方法で2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]ベンジル]ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.84 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.43-1.49 (m, 2H) 2.38-2.43 (m, 1H)  
2.64 (dd,  $J=6.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.75 (dd,  $J=8.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.54  
(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.27 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  
 $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.55 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.78 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例6



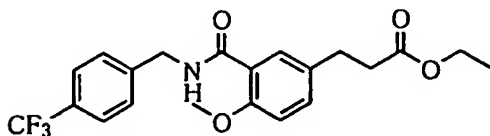
## 製造例6b)



製造例1b)と同様の方法で5-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.56 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 2.88 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.98 (s, 3H) 4.06 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 6.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.98 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

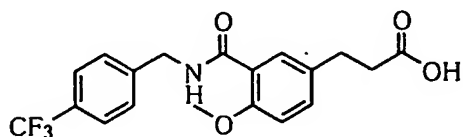
## 実施例6c)



実施例1 c)と同様の方法でエチル3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.60 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 2.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.92 (s, 3H) 4.11 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (dd,  $J=2.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.07 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (m, 1H)

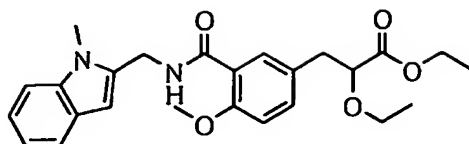
## 実施例6d)



実施例1 d)と同様の方法で3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパン酸を得た。

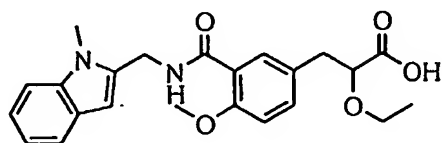
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.48 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 2.76 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.85 (s, 3H) 4.54 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (dd,  $J=2.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.57 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.78 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ ,

1H)

実施例7実施例7c)

実施例1 c)と同様の方法でエチル 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-[[[(1-メチル-1H-2-インドリル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.34 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.61 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.87 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.11 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (m, 1H) 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H)

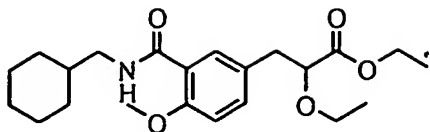
実施例7d)

実施例1 d)と同様の方法で2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-[[[(1-メチル-1H-2-インドリル)メチル]アミノ]カルボニル]フェニル]プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.03 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.83 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 2.91 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.30 (dq, J=6.8, 9.6Hz, 1H) 3.50 (dq, J=6.8, 9.6Hz, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 3.94 (dd, J=4.8, 7.2Hz, 1H) 4.67 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.35 (s, 1H) 6.97 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.09 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.31 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.61 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.57 (t, J=5.6Hz, 1H)

実施例8

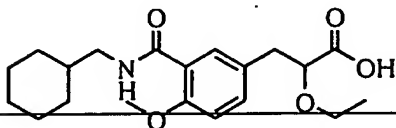
## 実施例8c)



実施例1 c)と同様の方法でエチル 3-[3-((シクロヘキシルメチル)アミノ)カルボニル]-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-1.07 (m, 2H) 1.16 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.16-1.25 (m, 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.80 (m, 6H) 2.98 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 3.34 (dq,  $J=6.8, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.61 (dq,  $J=6.8, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.94 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.18 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.90 (m, 1H) 8.08 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例8d)

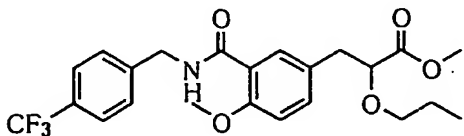


実施例1 d)と同様の方法で3-(3-((シクロヘキシルメチル)アミノ)カルボニル)-4-メトキシフェニル)-2-エトキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.89-0.95 (m, 2H) 1.03 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.14-1.20 (m, 3H) 1.45-1.70 (m, 6H) 2.81 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.90 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.10 (dd,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 2H) 3.30 (dq,  $J=7.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (dq,  $J=7.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 3.93 (dd,  $J=5.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.57 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.07 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例9

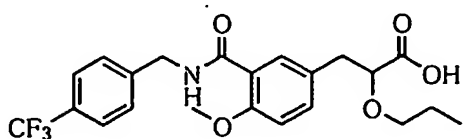
## 実施例9a)



メチル 2-アミノ-3-メトキシ-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]プロパノエート0.25gおよび酢酸0.12mlをクロロホルム8mlに溶解し、室温で亜硝酸イソアミル0.10mlを加えた。反応液を30分間加熱還流した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を1-プロパノール8mlに溶解し、室温で酢酸ロジウム13mgを加えた。反応液を5時間加熱還流し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画よりメチル 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]-2-プロポキシプロパノエート0.18gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.55 (tq, J=6.8, 7.2 Hz, 2H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.21 (dt, J=6.8, 8.8Hz, 1H) 3.53 (dt, J=6.8, 8.8Hz, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.02 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

#### 実施例9b)



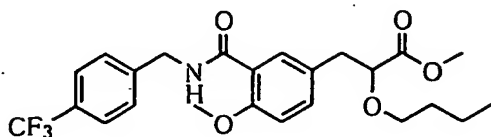
メチル 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]-2-プロポキシプロパノエート0.18gをメタノール2mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム2mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]-2-プロポキシプロパン酸0.15gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.76 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.41 (tq, J=6.4, 7.2Hz, 2H) 2.82 (dd, J=8.0, 14.4Hz, 1H) 2.91 (dd, J=4.8, 14.4Hz, 1H) 3.17 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H)

3.43 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.92 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.78 (t, J=6.0Hz, 1H)

### 実施例10

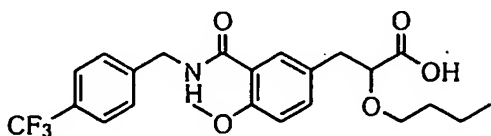
#### 実施例10a)



実施例9 a)と同様の方法でメチル 2-ブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.25-1.32 (m, 2H) 1.46-1.55 (m, 2H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.25 (dt, J=6.8, 8.8Hz, 1H) 3.55 (dt, J=6.8, 8.8Hz, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.01 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.35 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

#### 実施例10b)

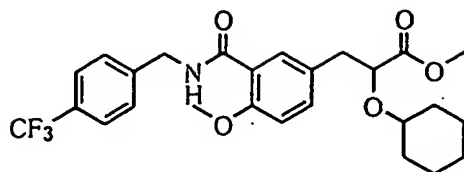


実施例9b)と同様の方法で2-ブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.77 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.15-1.25 (m, 2H) 1.32-1.41 (m, 2H) 2.82 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.91 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.20 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H) 3.46 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.90 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.77 (t, J=6.0Hz, 1H)

実施例11

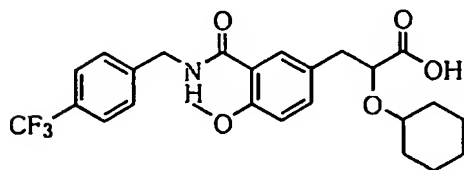
## 実施例11a)



実施例9 a)と同様の方法でメチル 2-シクロヘキシルオキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80 (dd, J=6.4, 16.0Hz, 1H) 1.08-1.90 (m, 9H) 2.96 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.02 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.14-3.21 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

## 実施例11b)

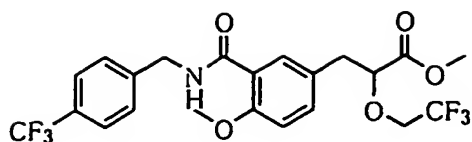


実施例9b)と同様の方法で2-シクロヘキシルオキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.75 (dd, J=6.4, 16.0Hz, 1H) 1.00-1.71 (m, 9H) 2.78 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.89 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.18-3.23 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.03 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.33 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.63 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.67 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.77 (t, J=6.0Hz, 1H)

実施例12

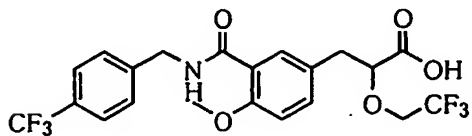
## 実施例12a)



実施例9 a)と同様の方法でメチル 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.04 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.15 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.67 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.03 (d, J=8.8, 12.0Hz, 1H) 4.20 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.29 (m, 1H)

実施例12b)

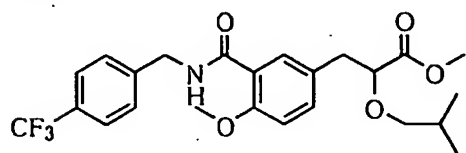


実施例9b)と同様の方法で3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.01 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.03 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H) 4.11 (d, J=8.8, 12.0Hz, 1H) 4.26 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.4Hz, 2H) 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.31 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.78 (t, J=6.4Hz, 1H)

実施例13

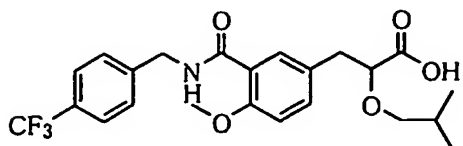
実施例13a)



実施例9 a)と同様の方法でメチル 2-イソブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.82 (d, J=6.4Hz, 6H) 1.80 (tq, J=6.4, 6.4Hz, 1H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.99 (dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.36 (dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H) 3.72 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

実施例13b)

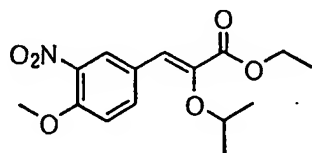


実施例9b)と同様の方法で2-イソブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.74 (d, J=6.4Hz, 6H) 1.67 (tq, J=6.4, 6.4Hz, 1H) 2.82 (dd, J=8.0, 14.4Hz, 1H) 2.92 (dd, J=4.8, 14.4Hz, 1H) 2.96 (dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H) 3.26 (dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.90 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.67 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.76 (t, J=6.0Hz, 1H)

#### 実施例14

製造例14a)



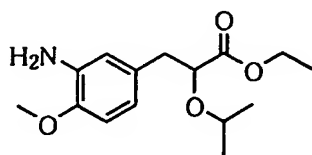
エチル2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート1.5gをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム0.22gを加えた。反応液を氷冷下で20分間攪拌した後、4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド0.88gを加え、室温で2時間攪拌した。反応物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し



た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画よりエチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパノエート 0.85g を E-Z 混じりで得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17+1.37 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27+1.31 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 3.94+3.98 (s, 3H) 4.17+4.28 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.10+6.88 (s, 1H) 7.00+7.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40+7.91 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.75+8.37 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

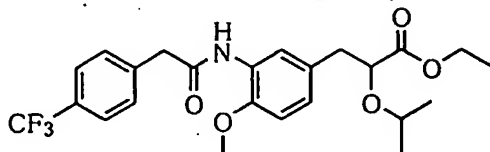
#### 製造例14b)



エチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパノエート 0.85g をエタノール 15ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.3g を加え、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1) 溶出分画よりエチル-3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 0.72g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (m, 2H) 3.50 (dq,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=8.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H) 4.17 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.60 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.67 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.70 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例14c)

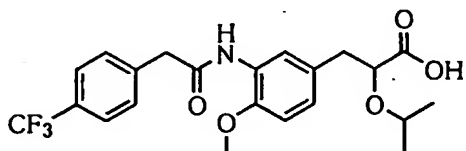


エチル-3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 0.3g と ( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-p-トリル) 酢酸 0.218g をテトラヒドロフラン 7ml に溶解し、カルボニルジイミダゾール 0.22g とトリエチルアミン 0.23ml を加え、50℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機

層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1) 溶出分画よりエチル-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチルアミノ]フェニル]プロパノエート0.34gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.10 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (dd,  $J=14.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,  $J=14.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 3.48 (dq,  $J=6.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.73 (s, 3H) 3.78 (s, 2H) 4.02 (dd,  $J=7.6, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 4.15 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (s, 1H) 8.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例14d)

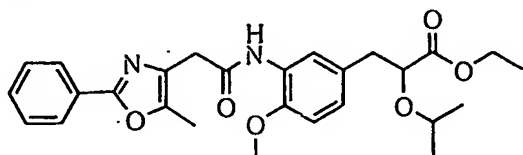


エチル-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチルアミノ]フェニル]プロパノエート0.34gをエタノール5mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム0.28mlを加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]アミノ]フェニルプロパン酸0.28gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.89 (dd,  $J=14.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=14.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (dq,  $J=6.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.75 (s, 3H) 3.80 (s, 2H) 4.13 (dd,  $J=7.6, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 6.74 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.90 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.48 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.65 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (s, 1H) 8.26 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例15

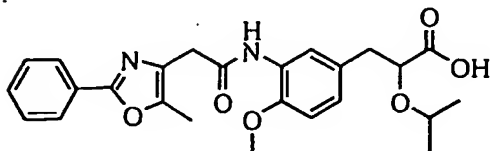
実施例15c)



実施例14 c)と同様の方法により、エチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾリル-4-イル)アセチル]アミノ)フェニル)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.13 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.40 (s, 3H) 2.87 (dd,  $J=14.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=14.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (dq,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (s, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.04 (dd,  $J=8.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H) 4.17 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.90 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (m, 3H) 8.08 (m, 2H) 8.33 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.42 (s, 1H)

実施例15d)

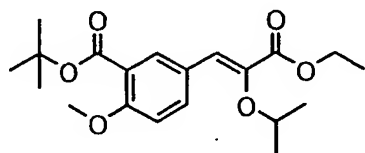


実施例14 d)と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)アセチル]アミノ)フェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.40 (s, 3H) 2.89 (dd,  $J=14.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.09 (dd,  $J=14.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (dq,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (s, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.14 (dd,  $J=8.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.88 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (m, 3H) 8.08 (m, 2H) 8.33 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.46 (s, 1H)

実施例16

製造例16a)

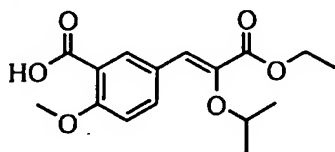


エチル2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート1.6gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム0.24gを加えた。反応液を氷冷下で30分間攪拌した後、tert-ブチル5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート1.2gを加

え、室温で3時間撹拌した。反応物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロベニル)-2-メトキシベンゾエート 1.5g を E-Z 混じりで得た。

<sup>1</sup>H-NMR (Z-isomer, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (d, J=6.4Hz, 6H) 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.59 (s, 9H) 3.91 (s, 3H) 4.29 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.41 (sept, J=6.4Hz, 1H) 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.85 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.26 (d, J=2.4Hz, 1H)

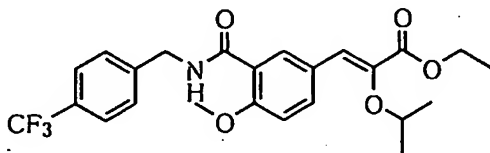
製造例16b)



tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロベニル)-2-メトキシベンゾエート 0.3g をジクロロメタン 2.5ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 1.2ml を加え、そのまま氷冷下2時間撹拌した。反応混合物にトルエン 30ml を加え溶媒を減圧留去する操作を2回繰り返した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より 5-[(Z)-3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロベニル]-2-メトキシ安息香酸 65mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (d, J=6.4Hz, 6H) 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H) 4.09 (s, 3H) 4.29 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.47 (sept, J=6.4Hz, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.18 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.57 (d, J=2.4Hz, 1H)

実施例16c)

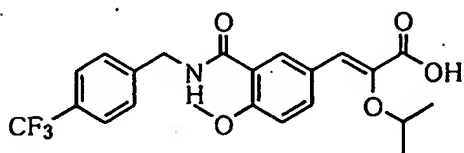


5-[(E)-3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロベニル]-2-メトキシ安息香酸 65mg と 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン 37mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 33μl、トリエチルアミン 30μl

を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)溶出分画よりエチル (Z)-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-プロペノエート77mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30 (d, J=6.4Hz, 6H) 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.29 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.47 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.75 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.01 (s, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.12 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.18 (m, 1H) 8.57 (d, J=2.4Hz, 1H)

実施例16d)

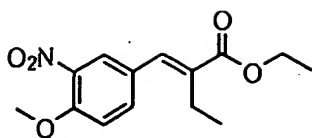


エチル (Z)-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-プロペノエート77mgをメタノール2mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム1mlを加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して (Z)-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-プロペン酸44mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.17 (d, J=6.4Hz, 6H) 3.90 (s, 3H) 4.46 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.56 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.15 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.87 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 8.30 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.82 (m, 1H)

実施例17

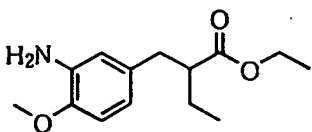
製造例17a)



製造例14a)と同様の方法でエチル2-エチル-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロペノエートをE-Z混じりで得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15+1.35 (m, 6H) 2.45+2.53 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 3.95+3.98 (s, 3H) 4.18+4.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.52+7.53 (d, 1H) 7.01+7.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.44+7.55 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.79+7.89 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

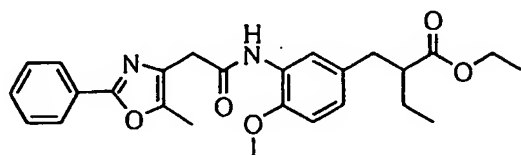
製造例17b)



製造例14b)と同様の方法でエチル 2-(3-アミノ-4-メトキシベンジル) ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.56 (m, 2H) 2.52 (m, 1H) 2.59 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.80 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.08 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.50 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.54 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

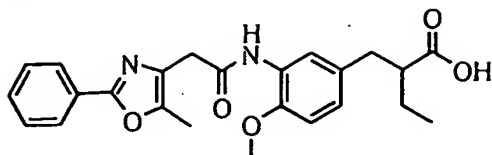
実施例17c)



実施例14 c)と同様の方法でエチル 2-(4-メトキシ-3-((2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル) アセチル) アミノ)ベンジル) ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.58 (m, 2H) 2.56 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.08 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.71 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.79 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.46 (m, 3H) 8.07 (m, 2H) 8.25 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.40 (bs, 1H)

## 実施例17d)

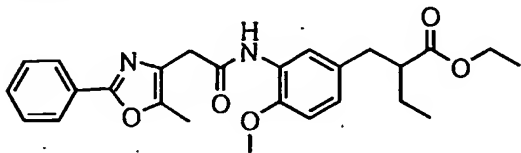


実施例14 d)と同様の方法で2-(4-メトキシ-3-[[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)アセチル]アミノ]ベンジル)ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.60 (m, 2H) 2.61 (m, 1H) 2.72 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.90 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.62 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.83 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.46 (m, 3H) 8.06 (m, 2H) 8.26 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.40 (bs, 1H)

## 実施例18

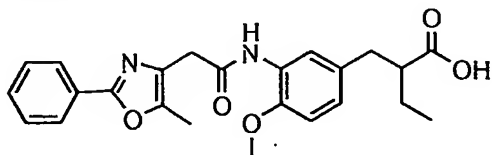
## 実施例18c)



実施例17 c)と同様の方法でエチル2-(4-メトキシ-3-[[2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]アミノ]ベンジル)ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.58 (m, 2H) 2.54 (m, 1H) 2.67 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.77 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.08 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (m, 2H) 7.61 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.77 (bs, 1H) 8.17 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例18d)

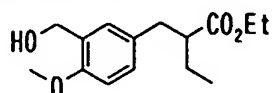


実施例17 d)と同様の方法で2-(4-メトキシ-3-[[2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]アミノ]ベンジル)ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.59 (m, 2H) 2.59 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=13.5$ , 7.0Hz, 1H) 2.89 (dd,  $J=13.5$ , 8.0Hz, 1H) 3.70+3.77 (s, 2H) 3.79+3.81 (s, 3H) 6.74 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (dd,  $J=8.0$ , 2.0Hz, 1H) 7.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H) 7.60 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.78 (bs, 1H) 8.17 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例19

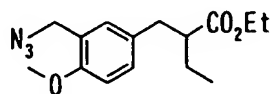
#### 製造例19a)



5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシ安息香酸0.50gをテトラヒドロフラン8mlに溶解し、氷冷下でクロロギ酸エチル0.20mlおよびトリエチルアミン0.29mlを加えた。反応液を氷冷下で10分間攪拌した後、不溶物を濾過した。母液を再度氷冷し、水10 lおよび水素化ホウ素ナトリウム136mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)溶出分画よりエチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート0.47gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.64 (m, 2H) 2.51-2.57 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=6.8$ , 14.0Hz, 1H) 2.87 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.04-4.10 (m, 2H) 4.65 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (s, 1H)

#### 製造例19b)



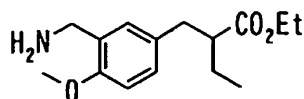
エチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート0.47gをトルエン6mlに溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル0.54mlおよびジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン0.37mlを加え、室温で16時間攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘ



キサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より 1-[5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシベンジル]-1,2-トリアザジエン-2-イウム 0.47g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.64 (m, 2H) 2.51-2.57 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.02-4.12 (m, 2H) 4.30 (s, 2H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.03 (s, 1H) 7.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

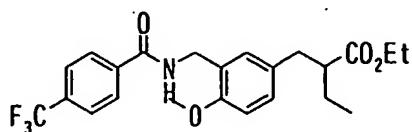
製造例 19c)



1-[5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシベンジル]-1,2-トリアザジエン-2-イウム 0.47g をテトラヒドロフラン 6ml に溶解し、水 0.4ml および トリフェニルホスフィン 0.55g を加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン (10:1:0.1) 溶出分画より エチル 2-[3-(アミノメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート 0.40g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.64 (m, 2H) 2.49-2.56 (m, 1H) 2.67 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.77 (s, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.04-4.10 (m, 2H) 6.76 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.01 (s, 1H)

実施例 19d)

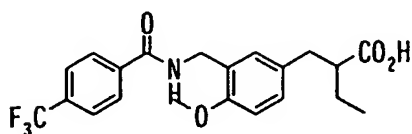


エチル 2-[3-(アミノメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート 0.40g と 4-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.29g を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 0.24ml、トリエチルアミン 0.21ml を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画よりエチル 2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]ベンジル]ブタノエート0.59 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.67 (m, 2H) 2.49-2.56 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=6.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=8.6$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 2H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.67-6.72 (m, 1H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例19e)

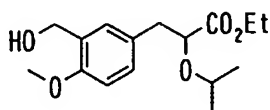


エチル 2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]ベンジル]ブタノエート0.59gをエタノール5mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム2mlを加え、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]ベンジル]ブタン酸0.50gを得た

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.80 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.39-1.46 (m, 2H) 2.33-2.40 (m, 1H) 2.55 (dd,  $J=6.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.72 (dd,  $J=8.0$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.77 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.01 (s, 1H) 7.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.03 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例20

##### 製造例20a)

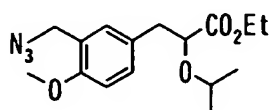


製造例19a)と同様の方法でエチル3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニ

ル]-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.88 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd, J=5.2, 14.0Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.00 (dd, J=5.2, 8.4Hz, 1H) 4.11-4.21 (m, 2H) 4.65 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.14 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.15 (s, 1H)

製造例20b)

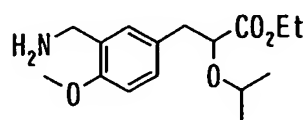


製造例19b)と同様の方法で1-[5-(3-エトキシイソプロポキシオキシプロピル)-2-メトキシベンジル]-1,2-トリアザジエン-2-イウムを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.88 (dd, J=8.8, 13.6Hz, 1H) 2.95 (dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.15-4.21 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.14 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=2.0, 8.0Hz,

1H)

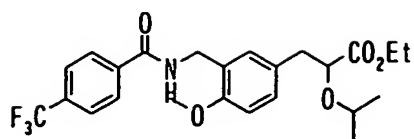
製造例20c)



製造例19c)と同様の方法でエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.88 (dd, J=8.8, 13.6Hz, 1H) 2.95 (dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 4.15-4.21 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.14 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

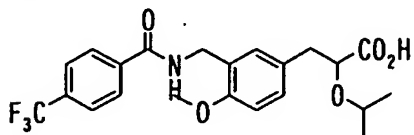
実施例20d)



実施例19d)と同様の方法でエチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8$ ,  $8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.12-4.20 (m, 2H) 4.62 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.65-6.70 (m, 1H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

実施例20e)

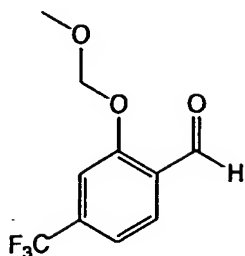


実施例19e)と同様の方法で2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.78 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 0.93 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.68 (dd,  $J=8.0$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.81 (dd,  $J=4.0$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.41 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.78 (s, 3H) 3.92 (dd,  $J=4.8$ ,  $8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.43 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (s, 1H) 7.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.06 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例21

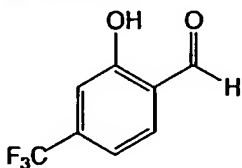
製造例21a)



1-(メトキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン7.0gを無水ジエチルエーテル300mlに溶解し、-78℃でノルマルブチリチウム(2.5Mヘキサン溶液)19mlを滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、再び-78℃に冷却して、N,N-ジメチルホルムアミド10mlを加えた。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)溶出画分より1-(メトキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド5.0gを赤橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.54 (s, 3H) 5.35 (s, 2H) 7.34 (d, J=8Hz, 1H) 7.49 (s, 1H)  
7.94 (d, J=8Hz, 1H) 10.52 (s, 1H)

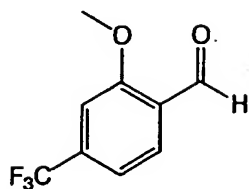
#### 製造例21b)



1-(メトキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド5.0gをアセトン25mlに溶かし、6N塩酸22mlを加えた。室温で3時間反応させ、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド4.5gを淡赤橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.2-7.3 (m, 2H) 7.70 (d, J=8Hz, 1H) 10.0 (s, 1H) 11.1 (s, 1H)

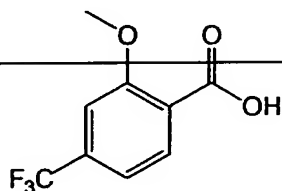
#### 製造例21c)



2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド4.5gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%油性)1.0gを加え、室温で30分攪拌した。これにヨウ化メチル1.8mlを滴下し、1時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)溶出画分より2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド3.0gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.29 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 10.50 (s, 1H)

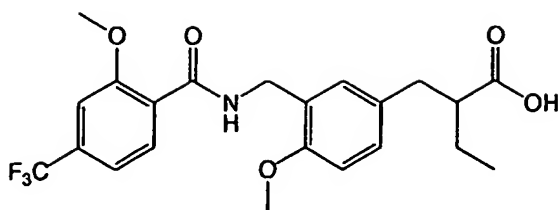
製造例21d)



2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド3.0gをジメチルスルホキシド50mlとリン酸二水素ナトリウム1.6g水溶液(20ml)に溶解し、亜塩素酸ナトリウム8.0g水溶液(30ml)を滴下した。室温で3日間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:7)溶出画分より、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸0.8gを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.14 (s, 3H) 7.29 (s, 1H) 7.41 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

実施例21e)

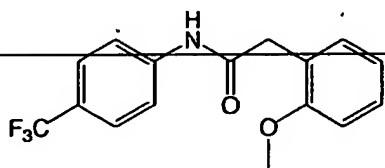


2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸0.24 gとエチル 2-[3-(アミノメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート0.3 gを実施例19d)に続き、実施例19e)と同様に処理し、2-[4-メトキシ-3-([2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]ベンジル]ブタン酸0.3 gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (t, J=7Hz, 3H) 1.5-1.7 (m, 2H) 2.5-2.6 (m, 1H)  
2.69 (dd, J=7, 14Hz, 1H) 2.89 (dd, J=8, 14Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.98 (s, 3H)  
4.62 (d, J=6Hz, 2H) 6.80 (d, J=8Hz, 1H) 7.08 (dd, J=2, 8Hz, 1H) 7.16 (s, 2H) 7.28-  
7.34 (m, 1H) 8.26-8.40 (m, 1H) 8.36 (t, J=6Hz, 1H)

### 实施例22

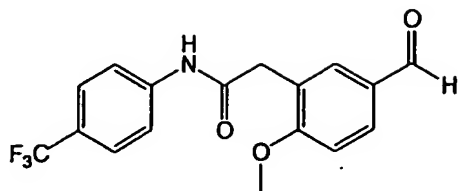
製造例22a)



2-メトキシフェニル酢酸5.0gをジクロロメタン20mlに溶解し、二塩化オキサリル4.6gを加え、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒と過剰の二塩化オキサリルを留去し、残渣をジクロロメタン20mlに溶解し、氷冷下4-トリフルオロメチルアニリン14gを加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。析出した固体をろ取後ジエチルエーテルで洗浄し、N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド8.0gを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 73 (s, 2H) 4. 95 (s, 3H) 6. 98 (d, J=8Hz, 1H) 7. 00 (d, J=8Hz, 1H)  
7. 28-7. 35 (m, 2H) 7. 50-7. 60 (m, 4H) 7. 91 (s, 1H)

## 製造例22b)

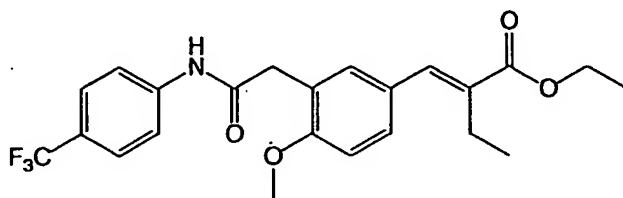


N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド

1.0 g をトリフルオロ酢酸10mlに溶かし、ヘキサメチレンテトラミン0.46 gを加え、85℃で3時間反応させた。反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、更に炭酸水素ナトリウムをPH=8になるまで加えた。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出画分よりN-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)アセトアミド0.7 gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.78 (s, 2H) 4.00 (s, 3H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.54 (d, J=9Hz, 2H) 7.57 (d, J=9Hz, 2H) 7.85 (d, J=2Hz, 1H) 7.83-7.90 (m, 1H) 9.91 (s, 1H)

## 実施例22c)

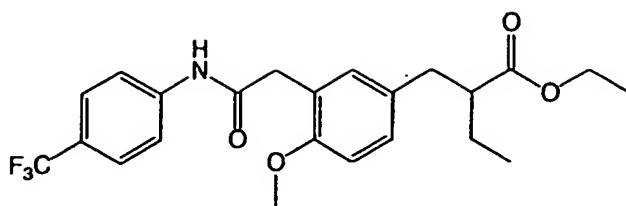


N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)アセトアミド0.7 gと2-ホスホノブタン酸エチル1.6 gを製造例1a)と同様に処理し、エチル2-エチル-3-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル)フェニル)-2-プロペノエート0.8 gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.18 (t, J=7Hz, 3H) 1.34 (t, J=7Hz, 3H) 2.55 (q, J=7Hz, 2H) 3.74 (s, 2H) 3.97 (s, 3H) 4.26 (q, J=7Hz, 2H) 6.99 (d, J=9Hz, 1H) 7.34 (d, J=9Hz, 1H) 7.38 (dd, J=2, 8Hz, 1H) 7.48-7.62 (m, 5H) 7.82 (s, 1H)

## 実施例22d)

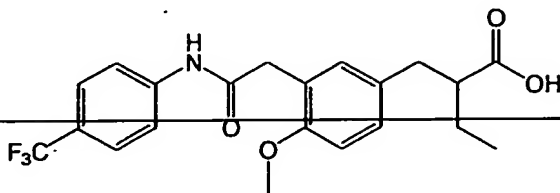




エチル2-エチル-3-(4-メトキシ-3- [2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル) アニリノ] エチル] フェニル) -2-プロパノエート0.3gを製造例1b)と同様に処理し、エチル2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル) アニリノ] エチル] ベンジル) ブタノエート0.3gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91 (t, J=7Hz, 3H) 1.14 (t, J=7Hz, 3H) 1.5-1.8 (m, 2H) 2.48-2.60 (m, 1H) 2.71 (dd, J=6, 14Hz, 1H) 2.87 (dd, J=4, 14Hz, 1H) 3.68 (s, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.95-4.10 (m, 2H) 6.86 (d, J=9Hz, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.06-7.12 (m, 1H) 7.51 (d, J=9Hz, 2H) 7.56 (d, J=9Hz, 2H) 7.94 (s, 1H)

#### 実施例22e)



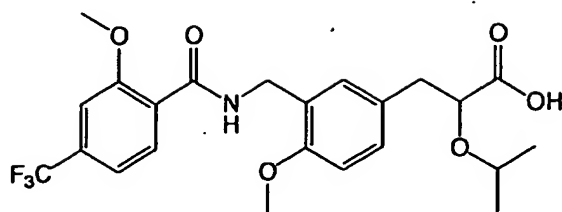
エチル2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル) アニリノ] エチル] ベンジル) ブタノエート0.3gを実施例19e)と同様に処理し、2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル) アニリノ] エチル] ベンジル) ブタン酸0.11gを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 0.84 (t, J=8Hz, 3H) 1.46 (sept, J=8Hz, 2H) 2.35-2.60 (m, 1H) 2.57 (dd, J=6, 14Hz, 1H) 2.74 (dd, J=8, 14Hz, 1H) 3.61 (s, 2H) 3.71 (s, 3H) 6.86 (d, J=8Hz, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.03 (d, J=8Hz, 1H) 7.64 (d, J=9Hz, 2H) 7.79 (d, J=9Hz, 2H) 10.4 (s, 1H) 12.1 (s, 1H)

#### 実施例23

##### 実施例23a)

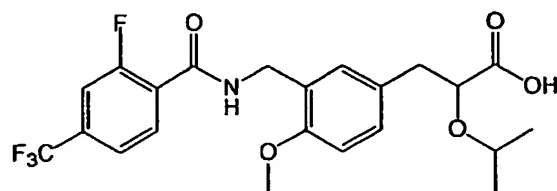


エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート0.15gと2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸0.24gを実施例19d)に続き、実施例1d)と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパン酸0.15gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=8, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.03 (dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6\text{Hz}$ , 1H) 3.88 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.08 (dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ , 1H) 4.63 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (s, 1H) 7.22 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.35 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例24

##### 実施例24a)



エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート0.15gをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、ピリジン0.2mlと2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸クロリド0.24gを加え、室温で12時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)溶出画分よりエチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパノエート0.2gを淡黄色油状物として得た。これを

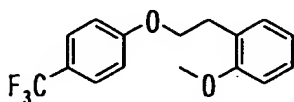
更に実施例1d)と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([12-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパン酸

0.15gを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=8, 14\text{Hz}$ , 1H)  
3.04 (dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ , 1H)  
4.64 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H)  
7.37 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.34-7.5 (m, 1H) 8.22 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例25

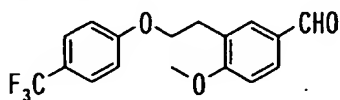
#### 製造例25a)



4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド1.1gおよび2-メトキシフェネチルアルコール1.0gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、トリフェニルホスフィン2.6gおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレート2.0gを加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)溶出分画より1-メトキシ-2-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンゼン1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.85 (s, 3H) 4.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H)  
6.85-6.92 (m, 2H) 6.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.20-7.27 (m, 2H) 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 製造例25b)

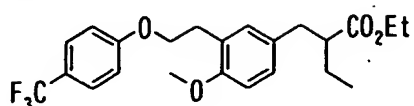


1-メトキシ-2-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンゼン1.6gを実施例22b)と同様に処理し、4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンズアルデヒド0.20gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.93 (s, 3H) 4.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.95

(d, J=8.0Hz, 2H) 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 9.89 (s, 1H)

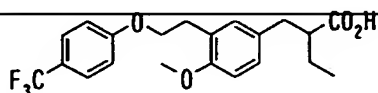
### 实施例25c)



4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンズアルデヒド0.20gを製造例1a)に続き、製造例1b)と同様に処理し、エチル2-[4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンジル]ブタノエート0.22gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.52-1.67 (m, 2H)  
2.48-2.56 (m, 1H) 2.67 (dd, J=6.8, 13.6Hz, 1H) 2.86 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H)  
3.07 (t, J=7.2Hz, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.04-4.10 (m, 2H) 4.16 (t, J=7.2Hz, 2H)  
6.77 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 7.01 (d, J=8.0Hz,  
1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H)

### 实施例25d)

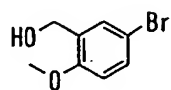


エチル2-(4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンジル)ブタノエート0.22gを実施例19e)と同様に処理し、2-(4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンジル)ブタン酸0.20gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.53-1.67 (m, 2H) 2.52-2.60 (m, 1H) 2.69 (dd, J=6.8, 14.0Hz, 1H) 2.90 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.07 (t, J=7.2Hz, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.16 (t, J=7.2Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H)

### 实施例26

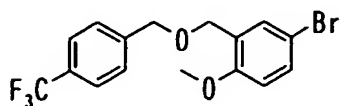
製造例26a)



5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸3.0gを製造例19a)と同様に処理し、5-ブロモ-2-メトキシフェニルメタノール1.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

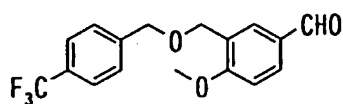
製造例26b)



5-ブロモ-2-メトキシフェニルメタノール0.8gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド2.6gおよび水素化ナトリウム(60%油状)0.22gを加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)溶出分画より4-ブロモ-1-メトキシ-2-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンゼン1.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (s, 3H) 4.57 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.52 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

製造例26c)

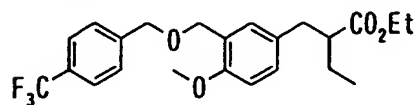


4-ブロモ-1-メトキシ-2-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンゼン1.4gをテトラヒドロフラン15mlに溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、 $n$ -ブチルリチウム(1.5Mペンタン溶液)3.0mlを加えた。反応液を $-78^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した後、 $N$ -ホルミルモルホリン0.45mlを加え、 $-78^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)溶出分画より4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメ

チル) ベンジル] オキシ] メチル) ベンズアルデヒド 0.42g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (s, 3H) 4.63 (s, 2H) 4.70 (s, 2H) 6.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.62 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.84 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.98 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.90 (s, 1H)

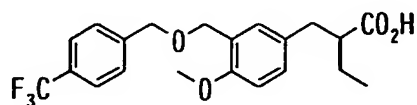
#### 実施例26d)



4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]メチル)ベンズアルデヒド 0.42g を製造例1a) に続き、製造例1b) と同様に処理し、エチル2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]メチル)ベンジル]ブタノエート 0.33g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.52-1.68 (m, 2H) 2.50-2.57 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 2H) 4.57 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例26e)

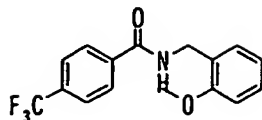


エチル2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]メチル)ベンジル]ブタノエート 0.33g を実施例19e) と同様に処理し、2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]メチル)ベンジル]ブタン酸 0.30g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.54-1.68 (m, 2H) 2.55-2.62 (m, 1H) 2.71 (dd,  $J=6.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.57 (s, 2H) 4.63 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.49 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

## 実施例27

## 製造例27a)



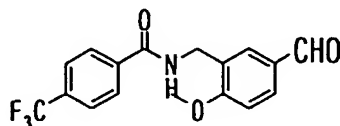
4-(トリフルオロメチル)安息香酸5.7gと2-メトキシベンジルアミン4.0gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル4.8ml、トリエチルアミン4.2mlを加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画よりN1-(2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド8.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (s, 3H) 4.65 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.70 (br, 1H)

6.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.28-7.36 (m, 2H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

7.86 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

## 製造例27b)

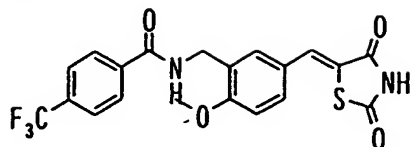


N1-(2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド8.7gをトリフルオロ酢酸20mlに溶かし、ヘキサメチレンテトラミン3.9gを加え、85℃で3時間反応させた。反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、更に炭酸水素ナトリウムを $\text{pH}=8$ になるまで加えた。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画よりN1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド4.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (s, 3H) 4.72 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.70 (br, 1H) 7.02 (d,

$J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.83-7.90 (m, 4H) 9.89 (s, 1H)

## 実施例27c)

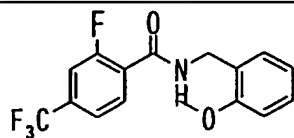


N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.5gをトルエン15mlに溶解し、2,4-チアゾリジンジオン0.52g、ピロリジン36mgおよび酢酸30mgを加え、ディーンスターク装置を付して2時間加熱還流した。室温まで冷却後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、N1-15-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.90 (s, 3H) 4.47 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.70 (br, 1H) 7.17 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.87 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.13 (d, J=8.0Hz, 2H) 9.23 (t, J=5.6Hz, 1H)

## 実施例28

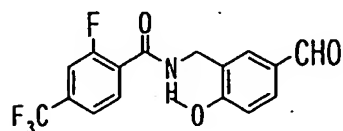
## 製造例28a)



2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸1.5gと2-メトキシベンジルアミン0.90gを製造例27a)と同様に処理し、N1-(2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド2.0gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.90 (s, 3H) 4.67 (d, J=4.8Hz, 2H) 6.90-6.96 (m, 2H) 7.25-7.39 (m, 4H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.24 (t, J=8.0Hz, 1H)

## 製造例28b)



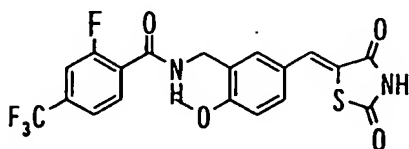
N1-(2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド2.0g



を製造例27b)と同様に処理し、N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.00 (s, 3H), 4.72 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (br, 1H), 7.40 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 8.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 9.89 (s, 1H)

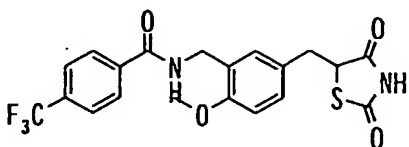
実施例28c)



N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.1gを実施例27c)と同様に処理し、N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イルデン)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド0.70gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.89 (s, 3H), 4.45 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 9.02 (t, J=5.6Hz, 1H)

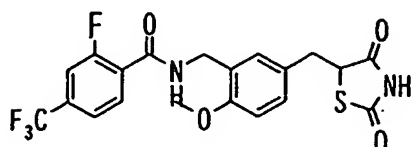
実施例29



N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イルデン)メチル]-2-メトキシベンジル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド0.55gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに懸濁し、10%パラジウム炭素0.60gを加え、50度、15kg/cm<sup>2</sup>に水素加圧下16時間攪拌した。反応後、触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画よりN1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.99 (dd,  $J=9.2, 17.5\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.0, 17.5\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.05 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例30

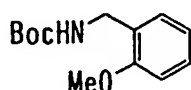


N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド0.70gを製造例29)と同様に処理し、N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド0.47gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.01 (dd,  $J=9.6, 18.0\text{Hz}$ , 1H) 3.31 (dd,  $J=4.0, 18.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (m, 2H) 7.66 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.80-7.84 (m, 2H) 8.88 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例31

#### 製造例31a)

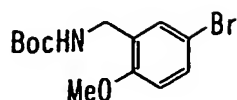


2-メトキシベンジルアミン13.0gをテトラヒドロフラン80mlに溶解し、第三ブチルジカーボネート16gのテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1N塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、第三ブチル N-(2-メトキシベンジル)カルバメート19.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.84 (s, 3H) 4.27-4.33 (m, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.84 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $\text{MH}^+$ )

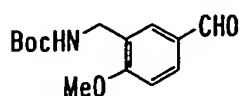
#### 製造例31b)



第三ブチル N-(2-メトキシベンジル)カルバメート6.04gをアセトニトリル50mlに溶解し、N-ブロモコハクイミド4.6gを加えた。室温にて3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水にて順次洗浄し太。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメチル第三ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液で洗浄し、第三ブチル N-(5-プロモ-2-メトキシベンジル)カルバメート6.97gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.62 (s, 3H) 4.26 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.97 (br, 1H) 6.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (dd,  $J=2.8, 11.2\text{Hz}$ ) 7.35 (s, 1H)

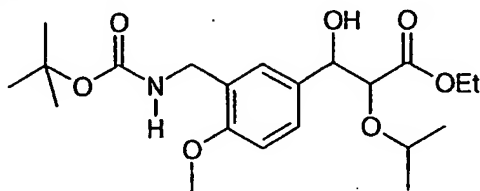
製造例31c)



第三ブチル N-(5-プロモ-2-メトキシベンジル)カルバメート1.015g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)45mg、ギ酸ナトリウム330mg、およびトリフェニルホスフィン17mgを無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、一酸化炭素雰囲気下で110℃にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水、にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)溶出分画より第三ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメート640mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.94 (s, 3H) 4.36 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.00 (br, 1H) 6.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.80-7.83 (m, 2H) 9.88 (s, 1H)

製造例31d)



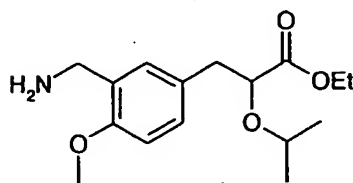
窒素雰囲気下でヘキサメチルジシラザンナトリウム (1Mテトラヒドロフラン溶液) 80mlをテトラヒドロフラン40mlで希釈し、-78℃に冷却した後、エチル2-イソプロポキシ酢酸11.68gのテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加えた。30分攪拌した後、tert-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル) カルバメート10.73gのテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え、更に1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液100mlを加えた。反応液を水400mlと酢酸エチル500mlに注ぎ、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)、エチル 3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノエート (エリスロ体およびスレオ体の混合物) 12.8gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

0.99 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.19 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.44 (s, 9H)  
 2.91 (d, J=5.2Hz, 1H) 3.43 (sept, J=6.1Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.03 (d, J=6.3Hz, 1H)  
 4.12 (q, J=7.6Hz, 2H) 4.29 (d, J=6.6Hz, 2H) 4.86 (dd, J=5.2, 6.3Hz, 1H)  
 4.99 (t, J=6.6Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.7Hz, 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

δ: 1.11 (t, J=6.9Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.19 (d, J=6.1Hz, 3H) 1.44 (s, 9H)  
 3.00 (d, J=4.4Hz, 1H) 3.63 (sept, J=6.1Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.95 (d, J=5.9Hz, 1H)  
 4.08 (q, J=6.9Hz, 2H) 4.29 (d, J=6.6Hz, 2H) 4.80 (dd, J=4.4, 5.9Hz, 1H)  
 4.99 (t, J=6.6Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.7Hz, 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

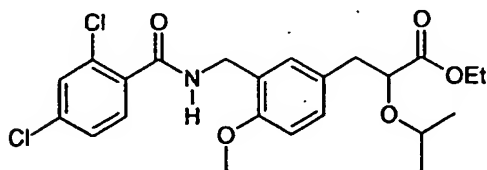
製造例31e)



エチル 3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノエート (エリスロ体およびスレオ体の混合物) 24.7gをトリフルオロ酢酸400mlに溶解し、トリエチルシラン96mlを加え、

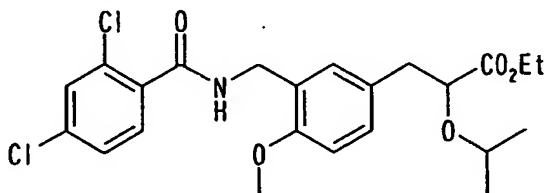
38時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を3N塩酸300mlとヘキサン200mlに溶解した。水層をヘキサン100mlで洗浄し、5N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタン200ml×4で抽出した。有機層を合わせた。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、tlc並びに<sup>1</sup>H-nmrにおいて製造例2c)で得た化合物と同一のエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート13.0gを淡黄色油状物として得た。

#### 実施例31f)



エチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート18.67gおよびトリエチルアミン7.7gのジエチルエーテル(300ml)溶液に水冷下2,4-ジクロロベンゾイルクロリド15.9gのテトラヒドロフラン(15ml)溶液を滴下した。氷冷下で30分、更に室温で30分攪拌した後、反応液を水500mlに注ぎ、酢酸エチル300mlで抽出した。有機層を飽和硫酸水素ナトリウム水溶液200ml、飽和炭酸水素ナトリウム200ml、および飽和食塩水200mlで順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)、tlc並びに<sup>1</sup>H-nmrにおいて実施例31g)で得た化合物と同一のエチル 3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート28.2gを無色固体として得た。

#### 実施例31g)

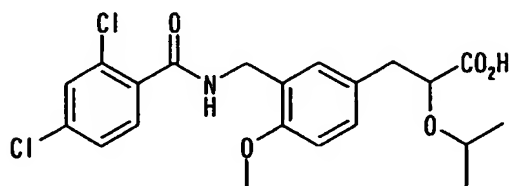


エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパ

ノエートと2,4-ジクロロ安息香酸を実施例19d)と同様に処理し、エチル 3-(3-  
 [(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポ  
 キシプロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  
 3H) 2.87 (dd,  $J=8.4$ , 13.6Hz, 1H) 2.94 (dd,  $J=4.8$ , 13.6Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  
 1H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8$ , 8.4Hz, 1H) 4.05-4.20 (m, 2H) 4.61 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  
 2H) 6.74-6.84 (m, 1H) 6.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0$ , 8.4Hz, 1H)  
 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (dd,  $J=2.0$ , 8.4Hz, 1H) 7.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)  
 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

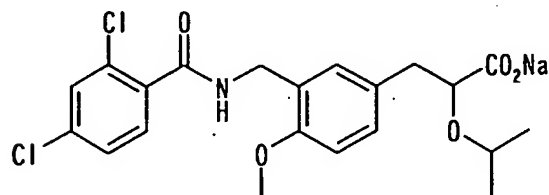
実施例31h)



実施例1d)と同様に処理し、 3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチ  
 ル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  
 $J=7.2$ , 14Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=4.0$ , 14Hz, 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s,  
 3H) 4.09 (dd,  $J=4.4$ , 7.6Hz, 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)  
 6.83 (m, 1H) 7.16 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (dd,  $J=2.0$ ,  
 8.4Hz, 1H) 7.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.64 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例31i)



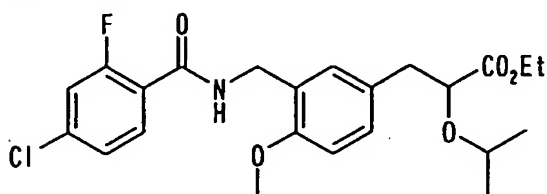
3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イ  
 ソプロポキシプロパン酸1.0gをエタノール5mlに溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶

液2.3mlを加え減圧下溶媒を留去し、3-(3-[[ (2,4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸 ナトリウムを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.79 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.51 (dd,  $J=9.2$ , 13.6Hz, 1H) 2.79 (dd,  $J=4.0$ , 13.6Hz, 1H) 3.48 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (dd,  $J=3.6$ , 8.8Hz, 1H) 3.75 (s, 3H) 4.35 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (s, 1H) 7.48 (s, 2H) 7.67 (s, 1H) 8.87 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例32

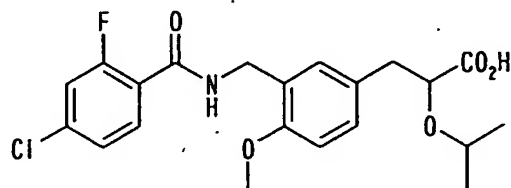
#### 実施例32a)



エチル 3-(3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートと4-クロロ-2-フルオロ安息香酸を実施例19d)と同様に処理し、エチル 3-(3-[[ (4-クロロ-2-フルオロベンゾイル) アミノ] メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.13 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.86 (dd,  $J=8.0$ , 14Hz, 1H) 2.93 (dd,  $J=4.8$ , 14Hz, 1H) 3.49 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=5.2$ , 8.0Hz, 1H) 4.05-4.25 (m, 2H) 4.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.10-7.20 (m, 2H) 7.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (dd,  $J=2.0$ , 8.4Hz, 1H) 7.2-7.35 (m, 1H) 8.06 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

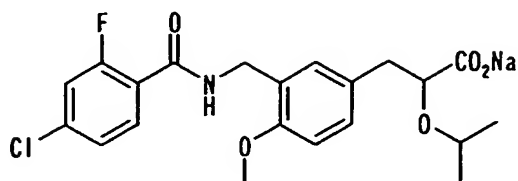
#### 実施例32b)



実施例1d)と同様な方法で3-(3-[[ (4-クロロ-2-フルオロベンゾイル) アミノ] メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.0, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08–7.18 (m, 2H) 7.16–7.28 (m, 2H) 7.24–7.38 (m, 1H) 8.05 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例32b)

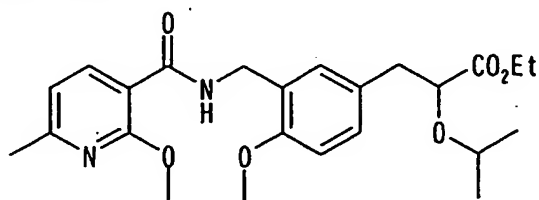


実施例31c)と同様な方法で3-[(3-[(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸 ナトリウムを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.77 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.53 (dd,  $J=9.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.79 (dd,  $J=3.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.46 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.64 (dd,  $J=3.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (s, 3H) 4.38 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (s, 1H) 7.36 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.53 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 7.67 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.76 (m, 1H)

### 実施例33

#### 実施例33a)



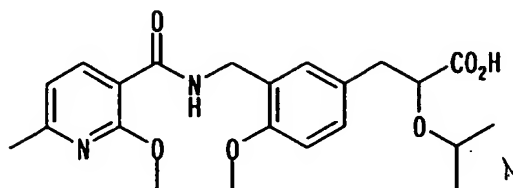
エチル 3-[(3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートと2-メトキシ-6-メチルニコチン酸を実施例19d)と同様な方法で処理し、エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-(2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル)カルボニル)アミノ]メチル]フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.12 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.47 (s, 3H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,  $J=5.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.49



(sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.04 (s, 3H)  
 4.1-4.2 (m, 2H) 4.62 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  
 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H)  
 8.42 (m, 1H)

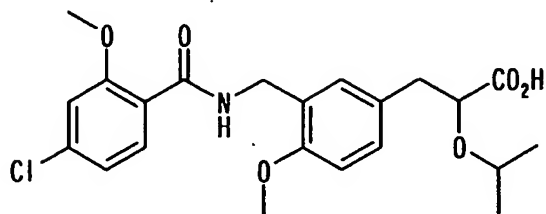
実施例33b)



実施例1d)と同様な方法により2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[[2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル)カルボニル]アミノ]メチル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.47 (s, 3H) 2.90 (dd,  $J=7.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 4.0-4.15 (m, 1H) 4.61 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.37 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 8.48 (m, 1H)

実施例34



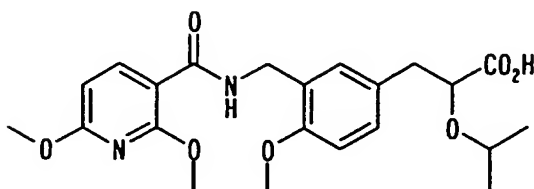
エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートと4-クロロ-2-メトキシ安息香酸を実施例20d)に続き、実施例1d)と同様に処理し、3-[3-[[4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6,$

14Hz, 1H) 3.03 (dd, J=4.4, 14Hz, 1H) 3.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.88 (s, 3H)  
 3.94 (s, 3H) 4.05-4.15 (m, 1H) 4.61 (dd, J=2.0, 6.0Hz, 2H) 6.81 (d, J=8.4Hz,  
 1H) 6.95 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.05 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.0, 8.4Hz,  
 1H) 7.20 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H) 8.28 (t, J=5.6Hz, 1H)

### 実施例35

#### 実施例35d)

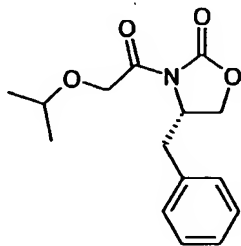


エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパ  
 ノエートと2,6-ジメトキシニコチン酸を実施例20d)に続き、実施例1d)と同様に処  
 理し、3-[3-([(2,6-ジメトキシ-3-ピリジル)カルボニル]アミノ)メチル)-4-メト  
 キシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.13 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.89 (dd, J=7.6,  
 14Hz, 1H) 3.03 (dd, J=4.4, 14Hz, 1H) 3.55 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.88 (s, 3H)  
 3.95 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 3.8-4.2 (m, 1H) 4.60 (dd, J=1.6, 6.0Hz, 2H) 6.41  
 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d,  
 J=2.0Hz, 1H) 8.32 (m, 1H) 8.41 (d, J=8.4Hz, 1H)

### 実施例36

#### 製造例36a)

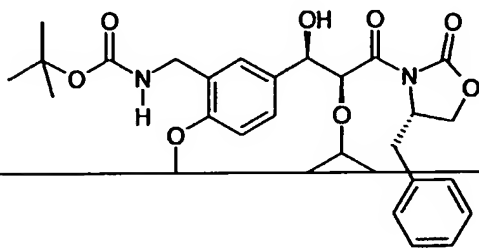


2-イソプロポキシ酢酸98g及びトリエチルアミン360mlのテトラヒドロフラン  
 (4l) 溶液を-25℃に冷却し、2,2-ジメチルプロパノイル クロリド92mlを滴下した後、

反応液を5時間-20℃で攪拌した。無水塩化リチウム50gと(4S)-4-ベンジル-1,3-オキサゾロン-2-オン120gを順次加え、室温で更に一晩攪拌した後、反応液を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル2lに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)、(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン106.6gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (d, J=6.0Hz, 6H) 2.81 (dd, J=9.5, 13.4Hz, 1H)  
3.35 (dd, J=3.2, 13.4Hz, 1H) 3.74 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.24 (dd, J=3.5, 9.3Hz)  
4.29 (t, J=9.3Hz, 1H) 4.65 (d, J=19.5Hz, 1H) 4.69 (m, 1H) 4.70 (d, J=19.5Hz, 1H)  
7.22 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.30-7.45 (m, 3H)

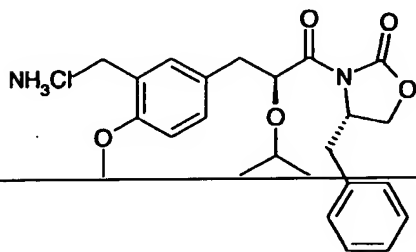
#### 製造例36b)



(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン127.4gのトルエン(4l)溶液を等分にわけて-75℃に冷却した後、それぞれの溶液にトリエチルアミン28.0gを加えた。内温が-70℃を超えない速度でジブチルボロントリフレート(1Mジクロロメタン溶液)232mlを滴下した。滴下後50分攪拌した後、内温を0℃まで上昇させ、更に50分攪拌し、再び-75℃に冷却した。この反応液に予め約-70℃に冷却したtert-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメートのジクロロメタン(1.4l)溶液をカネールを利用して加え、-75℃で30分攪拌した後、約1時間をかけて内温を10分毎に10℃ずつ0℃まで上昇させた。0℃で75分攪拌した後、メタノール1.2l、pH7バッファー(リン酸第二水素ナトリウム-クエン酸)0.605l、および過酸化水素(30%水溶液)0.262lの混合液を加えた。二つの反応液を合わせ、水9lに注ぎ、ジクロロメタン1lで抽出した。有機層を飽和食塩水4lで洗

浄した後、水層をあわせ、酢酸エチル4lで抽出した。すべての有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)、tert-ブチル N-(5-(1R, 2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)カルバメート 111.0gを無色固体として得た。

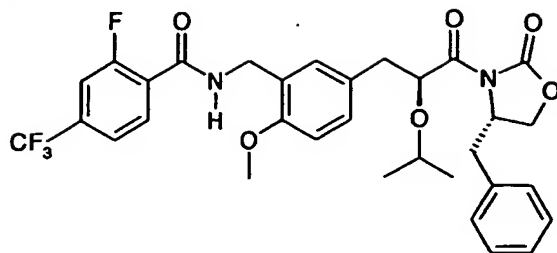
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.17 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.21 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.43 (s, 9H)  
 2.75 (dd, J=9.6, 13.2Hz, 1H) 3.02-3.15 (br. s, 1H) 3.24 (dd, J=3.6, 13.2Hz, 1H)  
 3.64-3.73 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 4.02 (d, J=8.2Hz, 1H) 4.23 (dd, J=6.2, 15.6Hz, 1H)  
 4.31 (dd, J=6.4, 15.6Hz, 1H) 4.46 (m, 1H) 4.78 (d, J=5.6Hz, 1H) 4.99 (m, 1H)  
 5.42 (d, J=5.6Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.19 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)  
 製造例36c)



製造例31e)と同様にtert-ブチル N-(5-(1R, 2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)カルバメート8.96gを還元した後、粗生成物に4N塩酸酢酸エチル溶液50mlを加えた。溶媒を減圧下留去した後、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで懸濁し、固形物を濾取、上記溶媒にて洗浄し、(4S)-3-(2S)-3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイル-4-ベンジル-1, 3-オキサゾラン-2-オン塩酸塩7.89gを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.00 (d, J=6.3Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.3Hz, 3H) 2.77-2.85 (m, 2H)  
 2.94 (dd, J=3.5, 11.9Hz, 1H) 3.28 (dd, J=1.7, 12.8Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.3Hz, 1H)  
 3.82 (s, 3H) 4.10-4.19 (m, 4H) 4.64 (m, 1H) 5.28 (dd, J=3.5, 7.9Hz, 1H)  
 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.20 (d, J=7.0Hz, 2H) 7.25-7.34 (m, 5H) 8.25 (br. s, 3H)

## 製造例36d)



製造例31f)と同様に(4S)-3-(2S)-3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイル-4-ベンジル-1,3-オキサゾラン-2-オン塩酸塩7.66gをアミド化した後、粗生成物を還流下で酢酸エチル20mlに溶解し、室温に冷却した。ジイソプロピルエーテル60mlとヘキサン120mlを順次加え、析出物を濾取し、N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド6.46gを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H)

2.75 (dd,  $J=10.1, 12.6\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=7.9, 13.9\text{Hz}$ , 1H)

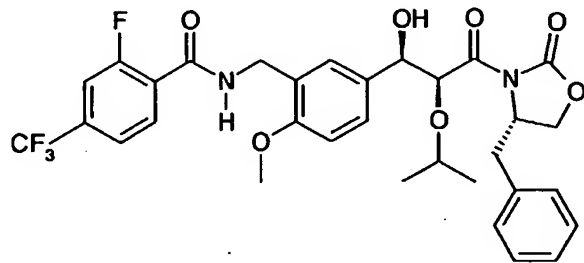
2.93 (dd,  $J=4.7, 13.9\text{Hz}$ , 1H) 3.32 (dd,  $J=3.5, 12.6\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H)

3.86 (s, 3H) 3.98 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H) 4.11 (dd,  $J=2.6, 8.5\text{Hz}$ , 1H) 4.56 (m, 1H)

4.65 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H) 5.34 (dd,  $J=4.7, 7.9\text{Hz}$ , 1H) 6.8 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) 7.20-

7.38 (m, 8H) 7.56 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例36e)

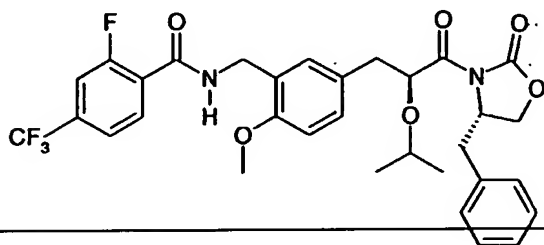


製造例36b)と同様に(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾラン-2-オン1.39gとN1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド0.89gからN1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキ

ソ-1, 3-オキザゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.36gを無色固体として得た。

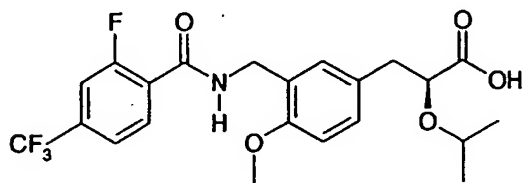
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.20 (d, J=3Hz, 3H)  
 2.67 (dd, J=9.6, 13.4Hz, 1H) 3.05-3.14 (br. s, 1H) 3.25 (dd, J=3.8, 13.4Hz, 1H)  
 3.61 (t, J=8.6Hz, 1H) 3.67 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.93 (dd, J=1.7, 8.6Hz, 1H)  
 4.44 (m, 1H) 4.60 (dd, J=5.2, 14.1Hz, 1H) 4.66 (dd, J=5.2, 14.1Hz)  
 4.79 (d, J=5.8Hz, 1H) 5.42 (d, J=5.8Hz, 1H) 6.88 (d, J=8.7Hz, 1H) 7.19 (d, J=7.1Hz, 2H)  
 7.27-7.33 (m, 4H) 7.36 (dd, J=0.8, 11.1Hz, 1H) 7.39 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)  
 7.44 (d, J=7.7Hz, 1H) 8.03 (t, J=7.7Hz, 1H)

#### 実施例36f)



製造例31e)と同様にN1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキザゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.36gからtlc並びに<sup>1</sup>H-nmrにおいて製造例36d)で得た化合物と同一のN1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキザゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド1.30gを無色固体として得た。

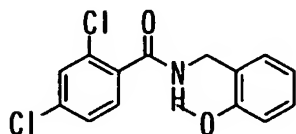
#### 実施例36g)



製造例37c)と同様にN1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド6.46gからtlc並びに<sup>1</sup>H-nmrにおいて実施例6a)で得た化合物と同一の(2S)-3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸4.81gを無色油状物として得た。HPLC分析による純度:97.7%、光学純度:96.8%e.e. (ODカラム;流速0.5ml/min;2-プロパノール:ヘキサン:トリフルロ酢酸=700:300:1)。

### 実施例37

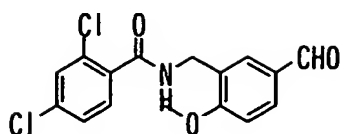
#### 製造例37a)



2-メトキシベンジルアミン50mLおよびピリジン123mLのN,N-ジメチルホルムアミド(400mL)溶液に5-10°Cにて2,4-ジクロロベンゾイルクロリド45mLを1.5時間かけて滴下した後、室温にて16時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液および1N水酸化ナトリウム水溶液にて希釈した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、1N塩酸(×2)、飽和塩化アンモニウム水溶液(×2)、および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジイソプロピルエーテル(300mL)およびジエチルエーテル(500mL)にて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、N1-(2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド81.1gを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.87 (s, 3H) 4.64 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.82 (br, 1H) 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.92-6.98 (m, 1H) 7.26-7.32 (m, 2H) 7.35 (dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H)

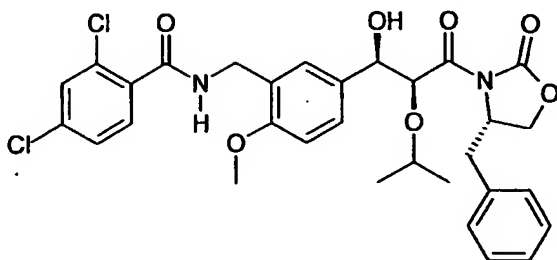
製造例37b).



N1-(2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド10.0gのトリフルオロ酢酸(200mL)溶液にヘキサメチレンテトラミン9.04gを加え、50℃にて23時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、濃縮した。残さを氷水にて希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液にてpH=11-12に調整した。このものを酢酸エチルにて抽出した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(×3)、1N塩酸(×2)、および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、シリカゲル100gを通し濾過した。濾液を濃縮した後、残さを酢酸エチルにて懸濁した。固形物を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド7.15gを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.97 (s, 3H) 4.68 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.81 (br, 1H) 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.31 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.85 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.90 (d, J=2.0Hz, 1H) 9.88 (s, 1H)

#### 実施例37c)



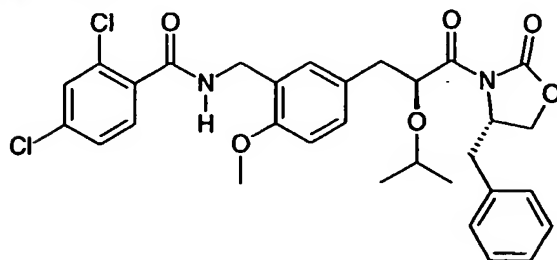
製造例36b)と同様に(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキザゾロン-2-オン125.0gとN1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド101.9gからN1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキザゾロン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド167.0gを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.20 (d, J=6.2Hz, 3H) 2.71 (dd, J=9.5, 14.1Hz, 1H) 3.06-3.15 (br. s, 1H) 3.25 (dd, J=3.2, 14.1Hz, 1H)



3. 68 (sept, J=6. 2Hz, 1H) 3. 69 (dd, J=7. 8, 8. 5Hz, 1H) 3. 84 (s, 3H)  
 3. 97 (dd, J=2. 1, 8. 5Hz, 1H) 4. 44 (m, 1H) 4. 58 (dd, J=5. 3, 13. 9Hz, H)  
 4. 63 (dd, J=5. 3, 13. 9Hz, 1H) 4. 79 (d, J=5. 6Hz, 1H) 5. 40 (d, J=5. 6Hz, 1H)  
 6. 73 (t, J=5. 3Hz, 1H) 6. 85 (d, J=8. 2Hz, 1H) 7. 16 (d, J=7. 0Hz, 2H) 7. 25-7. 34 (m, 5H)  
 7. 37 (dd, J=1. 9, 8. 2Hz, 1H) 7. 40 (d, J=1. 9Hz, 1H) 7. 58 (d, J=8. 2Hz, 1H)

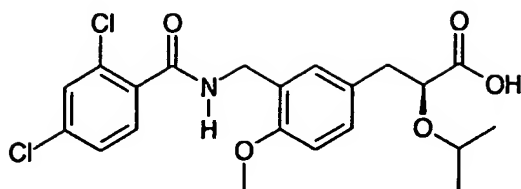
## 製造例37d)



製造例31e)と同様にN1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド167gから粗生成物を得、これを還流下で酢酸エチル550mlに溶解し、室温に冷却させた後、ジイソプロピルエーテル550mlとヘキサン800mlを順次に加え、析出物を濾取し、N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド119.7gを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 04 (d, J=6. 2Hz, 3H) 1. 17 (d, J=6. 2Hz, 1H)  
 2. 96 (dd, J=9. 1, 13. 3Hz, 1H) 2. 89 (dd, J=7. 8, 13. 2Hz, 1H) 2. 94 (dd, J=5. 3, 13. 2Hz, 1H)  
 3. 30 (dd, J=3. 1, 13. 3Hz, 1H) 3. 53 (sept, J=6. 2Hz, 1H) 3. 84 (s, 3H)  
 4. 02 (t, J=8. 4Hz, 1H) 4. 11 (dd, J=1. 6, 8. 4Hz, 1H) 4. 57 (m, 1H)  
 4. 59 (dd, J=6. 2, 14. 3Hz, 1H) 4. 63 (dd, J=6. 2, 14. 3Hz, 1H) 5. 34 (dd, J=5. 3, 7. 8Hz, 1H)  
 6. 75 (t, J=6. 2Hz, 1H) 6. 80 (d, J=8. 2Hz, 1H) 7. 19 (d, J=8. 3Hz, 2H) 7. 22-7. 33 (m, 6H)  
 7. 40 (d, J=2. 8Hz, 1H) 7. 63 (d, J=10. 3Hz, 1H)

## 製造例37e)

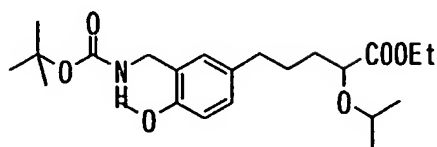


N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド 124.9gのテトラヒドロフラン(1.6l)溶液に水400mlを加え、-10℃に冷却した後、30%過酸化水素水184mlと水酸化リチウム20.3gの水(150ml)溶液を順次加え、4℃で24時間攪拌した。再び-10℃に冷却した後、2N亜硫酸ナトリウム水溶液1.5lを加え、5N塩酸でpHを2-3に調節し、酢酸エチル1.5lで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を1N水酸化ナトリウムに溶解し、水層をジエチルエーテル-ジクロロメタンの4:1混合溶媒1lで4回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン33.7gを回収した。水層を5N塩酸でpHを2-3に調節し、ジクロロメタン1.5lと0.5lで抽出した。

有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、tlc並びに<sup>1</sup>H-nmrにおいて製造例31b)で得た化合物と同一の(2S)-3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸87.7gを得た。HPLC分析による純度：98.6% (ODカラム；流速0.5ml/min；2-プロパノール：ヘキサン：トリフルロ酢酸=700:300:1)。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(溶出溶媒ヘキサン-酢酸エチル)した後、酢酸エチル410mlとヘプタン410mlから再結晶化することによってHPLC分析による純度：99.8%、光学純度：99.7%e.e.の無色固体61.6gを得た。

### 実施例38

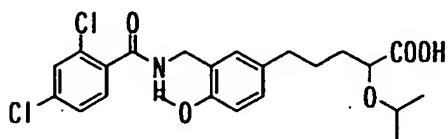
#### 製造例38a)



tert-ブチルN-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメート2.75gおよび(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド4.73gのトルエン(50mL)懸濁液を80℃にて16時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、不溶物をシリカゲルを通し濾去、濾液を濃縮した。得られた残さ2.47gを用い、製造例1a)および製造例1b)と同様の方法でエチル5-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタノエート630mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.19 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 1.50-1.80 (m, 4H) 2.55 (t, J=7.2Hz, 2H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.88 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H) 4.19 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.27 (d, J=5.6Hz, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.00-7.08 (m, 2H)

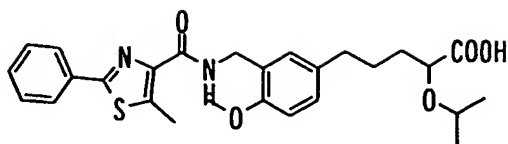
#### 実施例38b)



エチル5-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタノエート50mgに4NHC1/ジオキサン2mLを加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残さをN,N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解し、そのうち1mLに2,4-ジクロロ安息香酸12mg、シアノホスホン酸ジエチル9μL、およびトリエチルアミン17μLを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮した後、残さをメタノール0.4mLに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液0.1mLを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮し、1N塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出した後、逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、5-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタン酸5.02mgを得た。

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例39

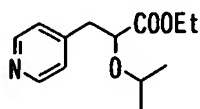


2-イソプロポキシ-5-[4-メトキシ-3-[[[5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]アミノ]メチル]フェニル]ペンタン酸はエチル5-(3-[[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタノエートを用い、実施例38と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例40

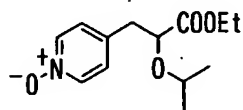
##### 製造例40a)



4-ピリジンカルボクスアルデヒド4.0gを用い、製造例1a) および製造例1b) と同様の方法で、エチル2-イソプロポキシ-3-(4-ピリジル)プロパノエート4.88gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.92 (dd, J=8.8, 13.6Hz, 1H) 3.00 (dd, J=4.4, 13.6Hz, 1H) 3.52 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.06 (dd, J=4.4, 8.8Hz, 1H) 4.15-4.24 (m, 2H) 7.19 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 2H) 8.51 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 2H)

##### 製造例40b)

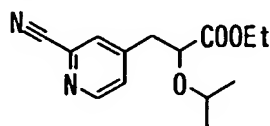


エチル2-イソプロポキシ-3-(4-ピリジル)プロパノエート4.88gのジクロロメタン(50mL)溶液にm-クロロ過安息香酸6.0gを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈した後、水層をジクロロメタンにて3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、濃縮し、4-(3-

エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル)-1-ピリジニウムオレートの粗生成物6.40gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.00 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.03 (dd,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.16-4.25 (m, 2H) 7.20-7.25 (m, 2H) 8.16-8.21 (m, 2H)

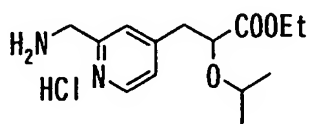
製造例40c)



4-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル)-1-ピリジニウムオレートの粗生成物6.40gおよびトリメチルシリルシアニド3.3mLのジクロロメタン(60mL)溶液にジメチルカルバミルクロリド2.3mLを40分間かけて滴下した後、11.5時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパノエート3.87gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.28 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.99 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (dd,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.17-4.26 (m, 2H) 7.43 (dd,  $J=1.6, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.63 (dd,  $J=0.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H) 8.61 (dd,  $J=0.8, 5.0\text{Hz}$ , 2H)

製造例40d)

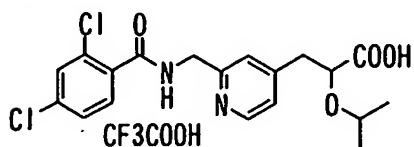


エチル3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパノエート1.0gをエタノール70mLに溶解し、濃塩酸1.9mLおよび10%パラジウム炭素0.9gを加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。触媒を濾去、溶媒を減圧留去した後、酢酸エチ

ルおよびトルエンにて共沸し、エチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩1.21gを粗生成物として得た

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.96 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.08 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.13 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.25 (br, 2H) 4.31 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 7.97 (s, 1H) 8.63 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 8.66-8.83 (m, 3H)

#### 実施例40e)



3-((2-((2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ)メチル)-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 3.27 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 3.69 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.30 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 4.80-4.91 (m, 2H) 7.27 (dd,  $J=2.0, 7.8\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.48 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (dd,  $J=1.6, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 8.56 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.60 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)  
 MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例41



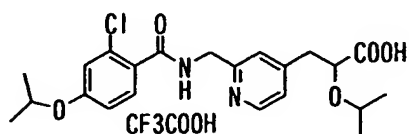
2-イソプロポキシ-3-((2-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル)-4-ピリジル)プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.72 (s, 3H) 3.28

(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 3.71 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.31 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 4.84 (dd,  $J=2.8, 5.6\text{Hz}$ , 2H) 7.41-7.49 (m, 3H) 7.68 (dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.88-7.93 (m, 2H) 7.94 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H) 8.57 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.74 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MH^+$ )

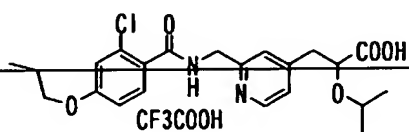
#### 実施例42



3-[2-[[2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MH^+$ )

#### 実施例43



3-[2-[[2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MH^+$ )

#### 実施例44

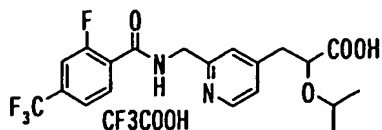


3-[2-[[2-クロロ-4-(シクロペンチルオキシ)ベンゾイル)アミノ]メチル]-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノ

メチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS  $m/e$  (ESI) 461 ( $MH^+$ )

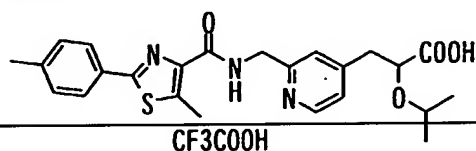
#### 実施例45



エチル3-[2-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)メチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MH^+$ )

#### 実施例46



2-イソプロポキシ-3-[2-((5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $MH^+$ )

#### 実施例47



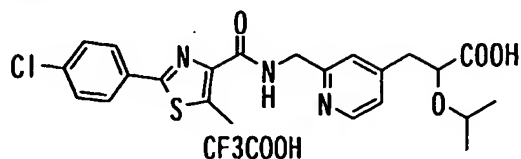
3-[2-((2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプ



ロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

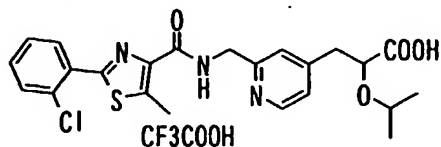
#### 実施例48



3-[2-[[[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 474 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例49



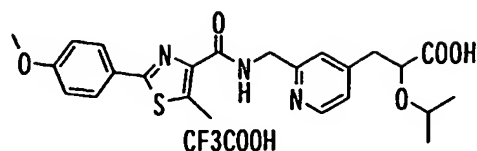
3-[2-[[[2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 474 (MH<sup>+</sup>)

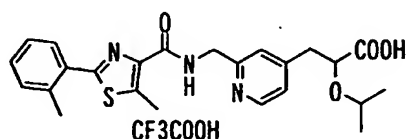
#### 実施例50



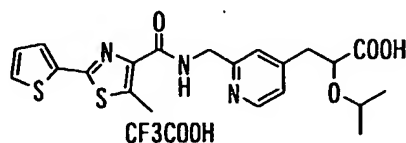
3-[2-[[[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 508 (MH<sup>+</sup>)実施例51

2-イソプロポキシ-3-[2-[(1-[2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]アミノ)メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

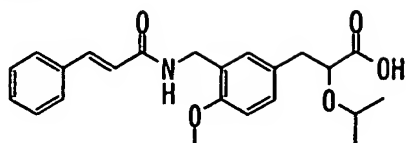
MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)実施例52

2-イソプロポキシ-3-[2-[(1-[5-メチル-2-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]アミノ)メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)実施例53

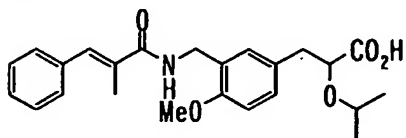
2-イソプロポキシ-3-[2-[(1-[5-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル]アミノ)メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例19d) および実施例19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 446 (MH<sup>+</sup>)

実施例54

桂皮酸を用い、実施例19d) 及び実施例19e) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-3-フェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

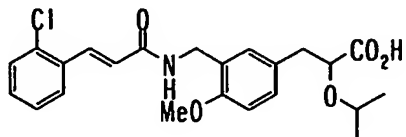
MS  $m/e$  (ESI) 398 ( $MH^+$ )

実施例55

実施例54と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-2-メチル-3-フェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.07 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.09 (d,  $J=1.2$ Hz, 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 13.6$ Hz, 1H) 3.07 (dd,  $J=4.4, 14.0$  Hz, 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 7.2$ Hz, 1H) 4.54 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H) 6.46 (br, 1H) 6.82 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.15 (dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.26-7.39 (m, 6H)

MS  $m/e$  (ESI) 412 ( $MH^+$ )

実施例56

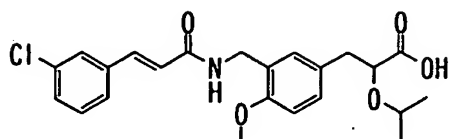
実施例54と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-3-(2-クロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.07 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 13.6$ Hz, 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0$  Hz, 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.86 (s,

<sup>3</sup>H) 4.11 (t, J=4.4Hz, 1H) 4.54 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.22 (br, 1H) 6.40 (d, J=16.0Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.21-7.27 (m, 2H) 7.40 (d, J=2.0, 7.6 Hz, 1H) 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.97 (d, J=16.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

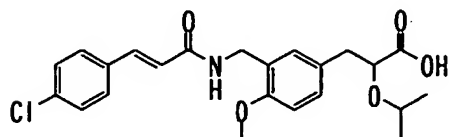
#### 実施例57



実施例54と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-3-(3-クロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

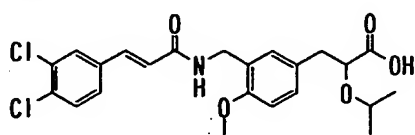
#### 実施例58



実施例54と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-3-(4-クロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例59

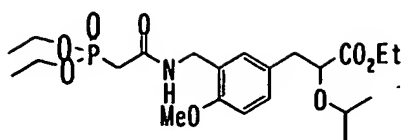


実施例54と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-3-(3,4-ジクロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例60

製造例60a)

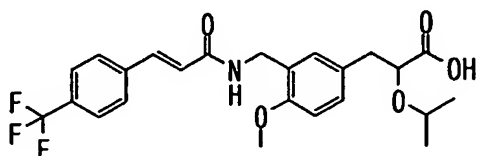


ジエチルホスホノ酢酸600mgと3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル969mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、シアノホスホン酸ジエチル470μl、トリエチルアミン1.07mlを順次加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。3-[3-([2-(ジエトキシフosphoryル)アセチル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 1.387gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.23-1.30 (m, 9H) 2.84 (d, J=20.4Hz, 2H) 2.85-2.94 (m, 2H) 3.48 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.03-4.21 (m, 6H) 4.43 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.12-7.15 (m, 2H)

#### 実施例60 b)

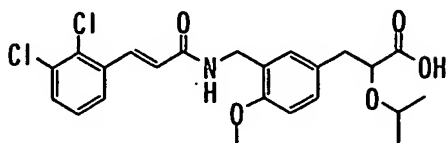


3-[3-([2-(ジエトキシフosphoryル)アセチル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル15mgをテトラヒドロフラン0.4mlに溶解し、水素化リチウム約3mgを加え、室温にて0.5時間攪拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド10mgのN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、メタノール0.5ml、5N-水酸化ナトリウム0.1mlを加え、室温で終夜攪拌したのち、1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をHPLCにて精製し、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[ (E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイルアミノ]メチル]フェ

ニルプロピオン酸9.26mgを得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>)

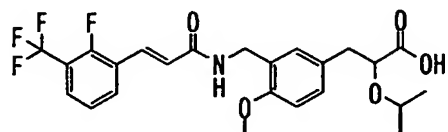
#### 実施例61



実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(E)-3-(2,3-ジクロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>)

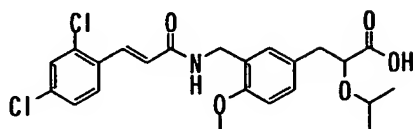
#### 実施例62



実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(E)-3-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイルアミノ]メチル]フェニルプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>)

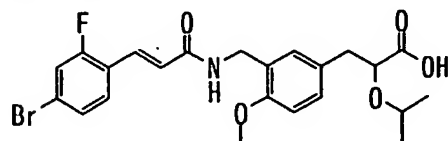
#### 実施例63



実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(E)-3-(2,4-ジクロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>)

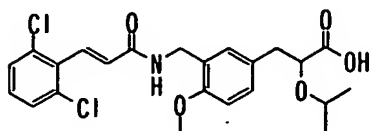
#### 実施例64



実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([E]-3-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-プロペノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>)

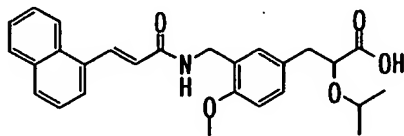
#### 実施例65



実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([E]-3-(2,5-ジクロロフェニル)-2-プロペノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例66

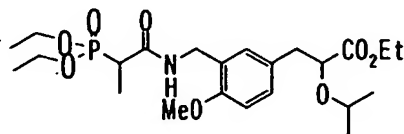


実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([E]-3-(1-ナフチル)-2-プロペノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 448 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例67

##### 製造例67a)

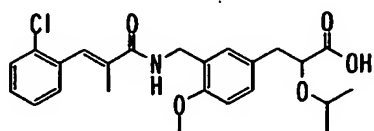


2-ジエチルホスホノプロピオン酸643mgと3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル973mgをN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、シアノホスホン酸ジエチル470μl、トリエチルアミン1.07mlを順次加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧

留去した。3-[3-([2-(ジエトキシフオスホリル)プロパノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 1.310gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24-1.29 (m, 9H) 1.40 (dd,  $J=7.2, 17.6\text{Hz}$ , 3H) 2.79-2.94 (m, 3H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 3.98-4.2 (m, 7H) 4.43 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (s, 1H)

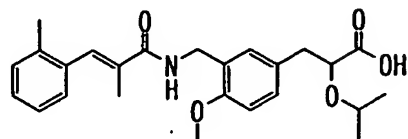
#### 実施例67b)



実施例60と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(2-クロロフェニル)-2-メチル-プロペノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $\text{MH}^+$ )

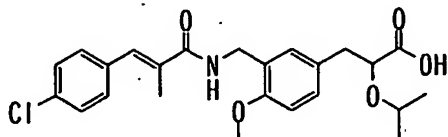
#### 実施例68



実施例60と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(2-メチルフェニル)-2-メチル-プロペノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例69



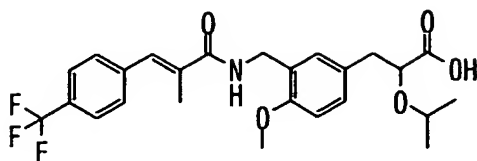
実施例60と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチル-プロペ



ノイル]アミノメチル)-4メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

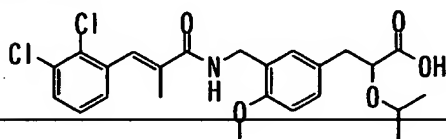
#### 実施例70



実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(E)-2-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイルエミノ)メチル]フェニルプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MH^+$ )

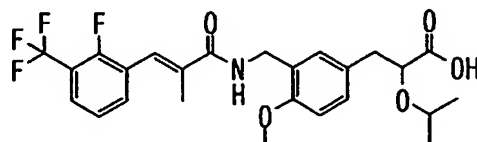
#### 実施例71



実施例60と同様の方法で、3-[3-[(E)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチルプロペノイル]アミノメチル]-4メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。]

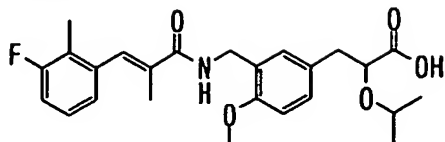
MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MH^+$ )

#### 実施例72



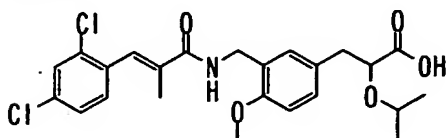
実施例60と同様の方法で、3-3-[(E)-3-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-2-プロペノイルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 498 ( $MH^+$ )

実施例73

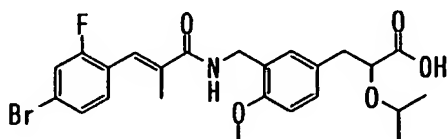
実施例60と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロペノイル]アミノメチル)-4メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 444 ( $MH^+$ )

実施例74

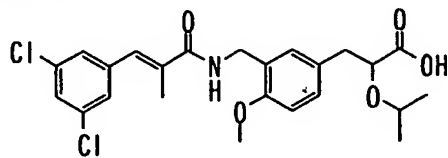
実施例60と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロペノイル]アミノメチル)-4メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MH^+$ )

実施例75

実施例60と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(2-フルオロ-4-ブロモフェニル)-2-メチルプロペノイル]アミノメチル)-4メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

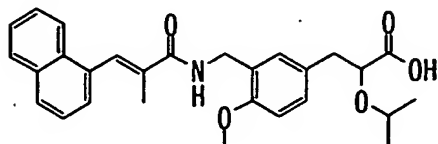
MS  $m/e$  (ESI) 510 ( $MH^+$ )

実施例76

実施例60と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-プロペノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例77

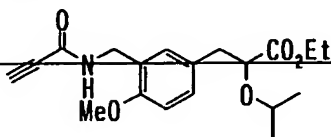


実施例60と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(E)-2-メチル-3-(1-ナフチル)-2-プロペノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 462 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例78

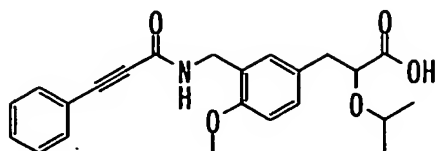
##### 製造例78a)



プロピオール酸114mgをテトラヒドロフラン8mlに溶解し、水素化リチウム13mg、クロロギ酸エチル140μlを順次加え室温にて1時間攪拌した。3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル489mgのテトラヒドロフラン2mlに溶液を加えた後、トリエチルアミン210μlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1→3:2)溶出分画より2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(プロピオロイルアミノ)メチル]フェニルプロピオン酸エチルエステル230mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.76 (s, 1H) 2.87 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.94 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.51 (sept,

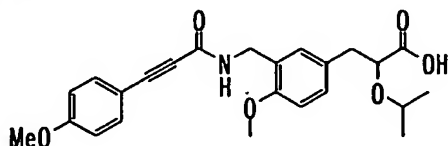
J=6.0Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.01 (dd, J=5.2, 8.4 Hz, 1H) 4.12 (q, J=8.0Hz, 2H) 4.45 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.35 (br, 1H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.13-7.18 (m, 2H)  
 実施例78b)



2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(プロピオロイルアミノ)メチル]フェニル)プロピオン酸エチルエステル16mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.6mlに溶解し、イオドベンゼン15mg、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム3mg、よう化銅2mg、塩化リチウム3mg、トリエチルアミン0.1mlを加え、窒素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧濃縮した。残渣にメタノール0.5ml、5N-水酸化ナトリウム0.1mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を5N-塩酸で酸性にし、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をHPLCにて精製し、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(3-フェニル-2-プロピノイル)アミノ]メチルフェニル)プロピオン酸1.91mgを得た。

MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>)

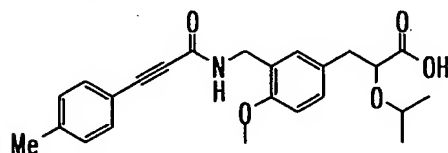
#### 実施例79



実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロピノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>)

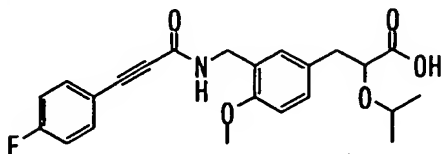
#### 実施例80



実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(4-メチルフェニル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 410 ( $MH^+$ )

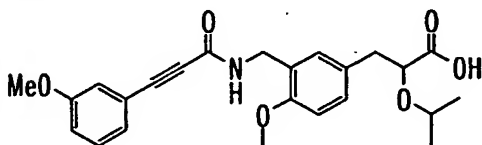
#### 実施例81



実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(4-フルオロフェニル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+$ )

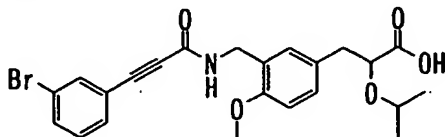
#### 実施例82



実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(3-メトキシフェニル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

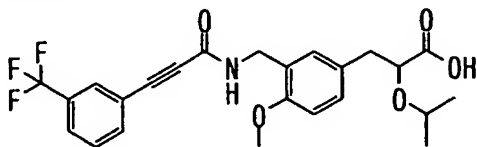
#### 実施例83



実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(3-ブロモフェニル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 475 ( $MH^+$ )

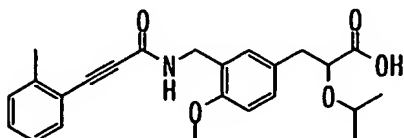
#### 実施例84



実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロピノイルアミノメチル)プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $MH^+$ )

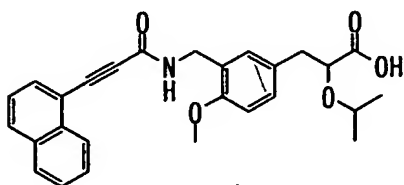
#### 実施例85



実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(3-[3-メチルフェニル]-2-プロピノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 410 ( $MH^+$ )

#### 実施例86

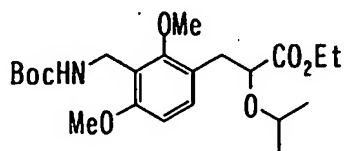


実施例78と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(3-(1-ナフチル)-2-プロピノイル)アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

#### 実施例87

製造例87a)

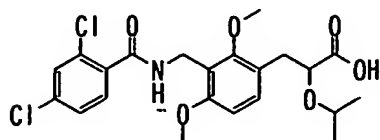


製造例89e)と同様の方法で3-ブロモ-2,6-ジメトキシベンズアルデヒドを用い3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.23 (t,  $J=7.2$ Hz,

3H) 1.44 (s, 9H) 2.87 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.98 (dd, J=5.6, 14.0 Hz, 1H)  
3.51 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.12-4.17 (m, 3H) 4.40 (d,  
J=5.2Hz, 2H) 5.11 (br, 1H) 6.60 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.15 (d, J=8.8Hz, 1H)

#### 実施例87b)

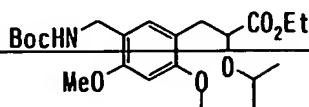


3-((3-((第三ブトキシカルボニル)アミノ)メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-  
イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用い、実施例38と同様の方法で処理  
し、3-((3-((2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ)メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-  
イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例88

##### 製造例88a)

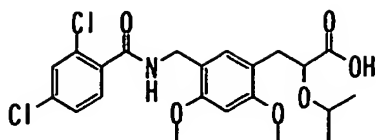


製造例89e)と同様の方法で5-ブロモ-2,4-ジメトキシベンズアルデヒドを用い3-  
(3-((第三ブトキシカルボニル)アミノ)メチル-4,6-ジメトキシフェニル)-2-イソ  
プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.26 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.43  
(s, 9H) 2.86 (dd, J=8.8, 18.4Hz, 1H) 2.98 (dd, J=6.4, 13.6 Hz, 1H) 3.51 (sept,  
J=6.4Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.08-4.17 (m, 3H) 4.20 (brs, 2H) 4.94  
(br, 1H) 6.40 (s, 1H) 7.02 (s, 1H)

#### 実施例88b)



3-(3-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4,6-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用い、実施例38と同様の方法で処理し、3-(5-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

#### 実施例89

##### 製造例89a)



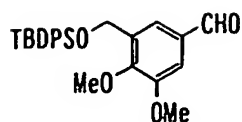
5-ブromo-2,3-ジメトキシベンズアルデヒド10.67gをテトラヒドロフラン100ml、エタノール100mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム1gを加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、5-ブromo-2,3-ジメトキシベンジルアルコール10.27gを得た。この粗成生物5.326gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、イミダゾール1.8g、第三ブチルクロロジフェニルシラン5.9gを加え室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、[(5-ブromo-2,3-ジメトキシベンジル)オキシ](第三ブチル)ジフェニルシラン10.72gを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.10 (s, 9H) 3.63 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.76 (s, 2H) 6.96 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H) 7.33 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H) 7.63-7.45 (m, 6H) 7.68-7.71 (m, 4H)

##### 製造例89b)



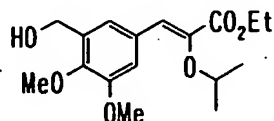


[ (5-プロモ-2, 3-ジメトキシベンジル) オキシ] ( 第三ブチル) ジフェニルシラン 10. 72gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、窒素雰囲気下、-78℃に冷却した。ブチルリチウム (1. 5Mヘキサン溶液) 16mlを加え、30分攪拌した後、4-ホルミルモルホリン2. 5mlを加えた。-78℃で1時間攪拌した後1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1→3:2) 溶出分画より3- ([1-(第三ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル] オキシメチル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド9. 4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1. 12 (s, 9H) 3. 77 (s, 3H) 3. 91 (s, 3H) 4. 84 (s, 2H) 7. 39-7. 44 (m, 7H)  
7. 69-7. 72 (m, 5H) 9. 91 (s, 1H)

製造例89c)

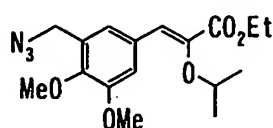


2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル510mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、水素化ナトリウム370mgを加えた。室温にて30分攪拌し、3- ([1-(第三ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル] オキシメチル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド 3. 485gのN, N-ジメチルホルムアミド5ml溶液を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。(E, Z)-3- ([1-(第三ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル] オキシメチル)-4, 5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル5. 01gを得た。この粗生成物5. 01gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、酢酸1ml、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M溶液) 10mlを順次加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化

ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1→3:2) 溶出分画より (E, Z)-3-[ヒドロキシメチル]-4, 5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル2. 209gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 24-1. 39 (m, 9H) 3. 84, 3. 87 (each s, 3H) 3. 89, 3. 92 (each s, 3H) 4. 16, 4. 29 (each q, J=7. 2 Hz, 2H) 4. 27, 4. 47 (each sept, J=6. 0Hz, 1H) 4. 65, 4. 67 (each s, 2H) 6. 16, 6. 94 (each s, 1H) 6. 79 (s, 1H) 7. 23, 7. 67 (each d, J=2. 0Hz and 1. 6Hz, 1H)

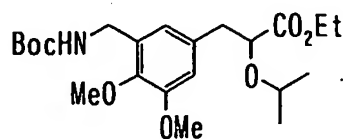
製造例89d)



(E, Z)-3-[ヒドロキシメチル]-4, 5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル2. 209gをトルエン15mlに溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル1. 6mlおよびジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデセン1. 1mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1→3:2) 溶出分画より (E, Z)-3-[3-(アジドメチル)-4, 5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 14 (t, J=6. 8Hz, 3H) 1. 30 (d, J=7. 2Hz, 3H) 1. 35 (d, J=7. 2Hz, 3H) 3. 84, 3. 87 (each s, 3H) 3. 90, 3. 92 (each s, 3H) 4. 16, 4. 30 (each q, J=6. 8 Hz, 2H) 4. 35 (d, J=11. 2 Hz, 2H) 4. 50 (sept, J=6. 4Hz, 1H) 6. 14, 6. 93 (each s, 1H) 6. 75, 6. 72 (each d, J=2. 0Hz, 1H) 7. 26, 7. 64 (each d, J=2. 0Hz, 1H)

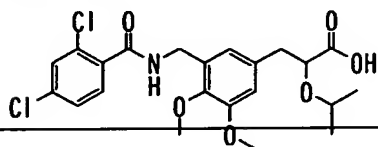
製造例89e)



(E, Z)-3-[3-(アジドメチル)-4,5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル2.124gを酢酸エチル50mlに溶解し、第三ブチルジカーボネート1.5g、10%パラジウム炭素800mgを加え、水素雰囲気下、室温にて20時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1→4:1)溶出分画より3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4,5-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル1.93gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.26 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.87 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.94 (dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.51 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.02 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H) 4.13-4.22 (m, 2H) 4.29 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.94 (br, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.78 (s, 1H)

#### 実施例89f)

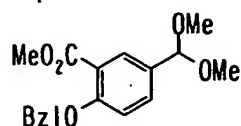


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4,5-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4,5-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例90

##### 製造例90a)



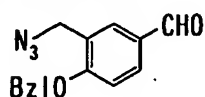
2-ベンジルオキシ-5-ホルミル-安息香酸メチルエステル39.1gをメタノール300mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル60ml、パラトシル酸2gを加え4時間加熱還流

した。室温に冷却した後、トリエチルアミン5mlを加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和重曹水にて順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。2-(ベンジルオキシ)-5-(ジメトキシメチル)安息香酸メチルエステル39.08gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 3.32 (6H, s) 3.88 (s, 3H) 5.19 (s, 2H) 5.37 (s, 1H) 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.33-7.41 (m, 3H) 7.47-7.53 (m, 3H) 7.91 (s, 1H)

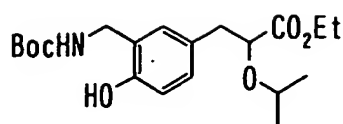
製造例90b)



氷冷下水素化アルミナヒドリド7gをテトラヒドロフラン200mlに懸濁し、2-(ベンジルオキシ)-5-(ジメトキシメチル)安息香酸メチルエステル39.08gのテトラヒドロフラン100ml溶液を加えた。5分攪拌した後水、15%水酸化ナトリウム、水を加え、濾過した。濾液を減圧濃縮し、2-(ベンジルオキシ)-5-(ジメトキシメチル)ベンジルアルコール35.15gを得た。この粗生成物をトルエン250mlに溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル40gおよびジアザビスクロ [5.4.0] ウンデセン22mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (15:1) 溶出分画より4-(ベンジルオキシ)-3-(アジドメチル)ジメトキシメチルベンゼン17.4gを得た。このものを1ヶ月室温にて放置し、シリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (12:1) 溶出分画より4-(ベンジルオキシ)-3-(アジドメチル)ベンズアルデヒド9.39gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.48 (s, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.37-7.45 (m, 5H) 7.84-7.86 (m, 2H) 9.90 (s, 1H)

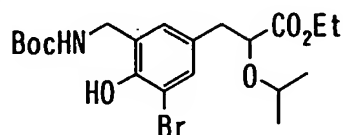
製造例90c)



2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル12.9gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム1.7gを加えた。室温にて30分攪拌し、3,4-(ベンジルオキシ)-3-(アジドメチル)ベンズアルデヒド9.39gのN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液を加えた。室温にて4時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。(E, Z)-3-[アジドメチル]-4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル16.7gを得た。この粗生成物12.46gをエタノールに溶解し、第三ブチルジカーボネート8.3g、10%パラジウム炭素3gを加え、水素雰囲気下、室温にて1.5日攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル6.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.84 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.90 (dd,  $J=5.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.98 (dd,  $J=5.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.19 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 5.22 (br, 1H) 6.86 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.77 (br, 1H)

製造例90d)

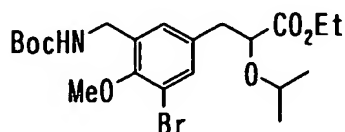


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル402mgをアセトニトリル5mlに溶解し、N-ブromosuccinimide 200mgを加えた。室温にて1時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル433mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.80 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.97 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.16-4.22 (m, 2H) 4.24 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 5.20 (br, 1H) 6.96 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.35 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.45 (br, 1H)

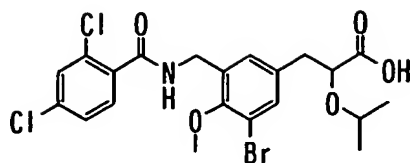
製造例90e)



3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル944mgをN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、イオドメタン0.15ml、炭酸カリウム500mgを順次加えた。室温にて2時間攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル876mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.74 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.02 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.34 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.95 (br, 1H) 7.12 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例90f)

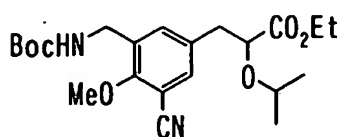


3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-ブromo-5-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 520 ( $MH^+$ )

#### 実施例91

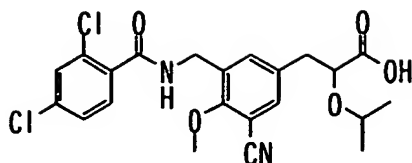
##### 製造例91a)



3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル876mgをプロピオニトリル5mlに溶解し、シアン化ナトリウム182mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム214mg、よう化銅70mgを加え、窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルを加えセライト濾過した。濾液を減圧濃縮し残渣をリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より3-(3-シアノ-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル586mgを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.27 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.89 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H) 2.97 (dd,  $J=4.4, 14.0$ Hz, 1H) 3.53 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.4$ Hz, 1H) 4.07 (s, 3H) 4.21-4.27 (m, 2H) 4.30 (s, 2H) 4.94 (br, 1H) 7.40 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.42 (d,  $J=0.8$ Hz, 1H)

##### 実施例91b)

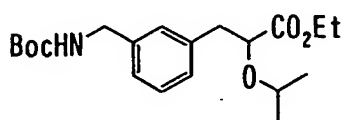


3-(3-シアノ-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-シアノ-5-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 465 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例92

##### 製造例92a)

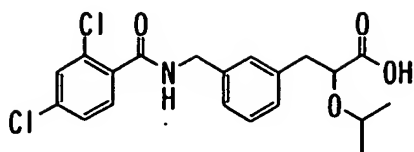


5-ブロモ-2-クロロ安息香酸12gをテトラヒドロフラン60mlに溶解し、ボランテトラヒドロフランコンプレックス(1Mテトラヒドロフラン溶液) 148.3gを加えた。室温にて2.5日攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、5-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール11.46gを得た。この粗成生物を製造例89e)と同様の方法で処理し、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.46 (s, 9H) 2.93 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.49 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.04 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 4.30 (d, J=5.2Hz, 2H) 4.80 (br, 1H) 7.12-7.16 (m, 3H) 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H)

##### 実施例92b)



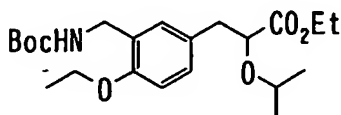


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 410 ( $MH^+$ )

### 実施例93

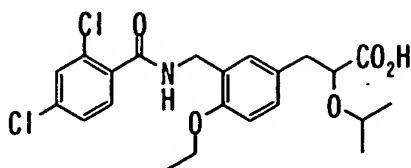
#### 製造例93a)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル795mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、イオドエタン0.3ml、炭酸カリウム200mgを順次加えた。50℃にて4時間攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(8:1)溶出分画より3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル185mgを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.42 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H) 2.93 (dd,  $J=4.8, 14.0$ Hz, 1H) 3.49 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 3.98-4.06 (m, 3H) 4.13-4.21 (m, 2H) 4.29 (d,  $J=5.2$ Hz, 2H) 4.99 (br, 1H) 6.75 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.14 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H) 7.14 (s, 1H)

#### 実施例93b)



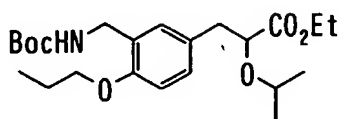
3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H) 1.45 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{ Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{ Hz}$ , 1H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H) 4.06-4.15 (m, 3H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H) 6.88 (br, 1H) 7.15 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.27 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H) 7.42 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例94

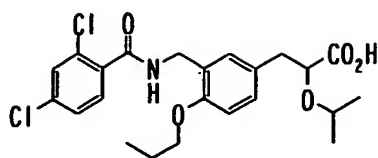
##### 製造例94a)



製造例93と同様の方法により、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H) 1.05 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 1.78-1.86 (m, 2H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{ Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{ Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 1H) 3.93 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 2H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$ , 1H) 4.14-4.21 (m, 2H) 4.30 (d,  $J=5.2\text{ Hz}$ , 2H) 4.98 (br, 1H) 6.75 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.09 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.13 (s, 1H)

##### 実施例94b)

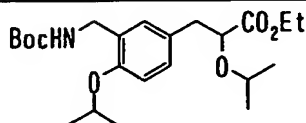


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.80-1.87 (m, 2H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.97 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.65 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81-6.84 (m, 2H) 7.15 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.25 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.28-7.33 (m, 1H) 7.42 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.67 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H)  
MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $\text{MH}^+$ )

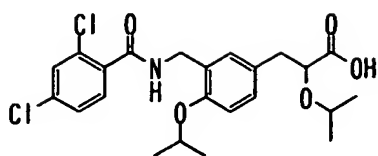
#### 実施例95

##### 製造例95a)



製造例93と同様の方法により、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.33 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 1.44 (s, 9H) 1.78-1.86 (m, 2H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.13-4.21 (m, 2H) 4.26 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 4.54 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.96 (br, 1H) 6.77 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (s, 1H)  
実施例95b)

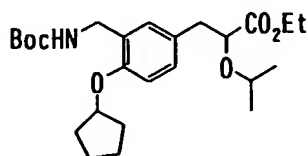


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

#### 実施例96

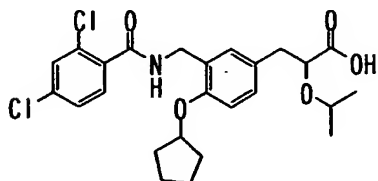
##### 製造例96a)



製造例93と同様の方法により、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 1.63-1.65 (m, 2H) 1.75-1.90 (m, 6H) 2.85 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H) 2.92 (dd,  $J=4.8, 14.0$ Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.4$ Hz, 1H) 4.10-4.21 (m, 2H) 4.25 (d,  $J=5.2$ Hz, 2H) 4.76-4.79 (m, 1H) 4.95 (br, 1H) 6.75 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.07 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.12 (s, 1H)

##### 実施例96b)



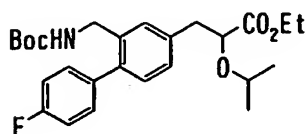
3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェ

ニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 494 ( $MH^+$ )

### 実施例97

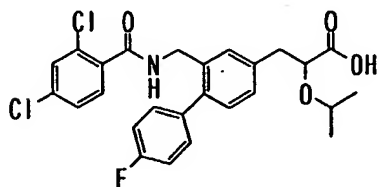
#### 製造例97a)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル329mgをトルエン4mlに溶解し、4-フルオロフェニルボロン酸110mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム74mg、炭酸カリウム440mgを加え、窒素雰囲気下100℃にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト濾過、濾液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(6:1)溶出分画より3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)フェニルプロポキシプロピオン酸エチルエステル262mgを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.18 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.26 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.43 (s, 9H) 2.99 (dd,  $J=8.8, 13.6$ Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=5.6, 13.2$ Hz, 1H) 3.56 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.08-4.24 (m, 5H) 4.60 (br 1H) 7.05-7.15 (m, 4H) 7.19-7.30 (m, 3H)

#### 実施例97b)



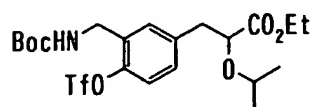
3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スル

フォニル]オキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)フェニルプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-フルオロフェニル)フェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 504 ( $MH^+$ )

### 実施例98

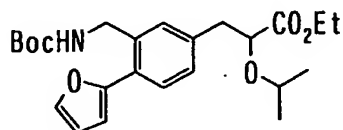
#### 製造例98a)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル501mgをピリジン7mlに溶解し、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物270 lを加えた。室温にて1時間攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物100 lを追加した。更に2時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を1N-塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル663mgを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.92 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.46 (s, 9H) 2.91-3.04 (m, 2H) 3.51 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.02 (dd,  $J=4.4$ , 8.8 Hz, 1H) 4.16-4.23 (m, 2H) 4.40 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 4.95 (br, 1H) 7.17-7.20 (m, 1H) 7.24-7.25 (m, 1H) 7.40 (s, 1H)

#### 製造例98b)

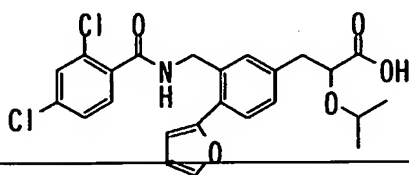


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル334mg

をジオキサン4mlに溶解し、2-トリブチルスタニルフラン280mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム75mg、塩化リチウム83mgを加え窒素雰囲気下80℃にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(7:1)溶出分画より3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(2-フリル)プロボキシプロピオン酸エチルエステル180mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.26 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 2.95 (dd,  $J=8.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.02 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.19 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.47 (s, 2H) 4.95 (br 1H) 6.52 (d,  $J=20\text{Hz}$ , 2H) 6.98 (s, 1H) 7.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (s, 1H) 7.51-7.53 (m, 2H)

実施例98c)

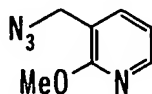


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(2-フリル)プロボキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル)-2-イソプロボキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $\text{MH}^+$ )

実施例99

製造例99a)

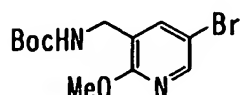


2-メトキシ-3-ヒドロキシメチルピリジン7.4gをトルエン100mlに溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル13.8mlおよびジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン9.5mlを加

え、室温で終夜撹拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]アジド9.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (s, 3H) 4.35 (s, 2H) 6.89-6.92 (m, 1H) 7.55-7.57 (m, 1H) 8.15-8.16 (m, 1H)

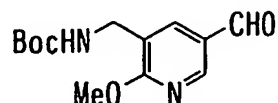
製造例99b)



[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]アジド9.5gを酢酸エチル100mlに溶解し、第三ブチルジカーボネート13g、10%パラジウム炭素3gを加え、水素雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1→4:1)溶出分画より第三ブチル N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]カーバマート6.84gを得た。この粗生成物2.916gをアセトニトリル30mlに溶解し、N-ブロモスクシイミド2.19gをくわえた。室温にて3日間撹拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテル、酢酸エチル、ヘキサンの混液で洗浄し、N-[(5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]カーバマート1.185gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H) 3.94 (s, 3H) 4.22 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.02 (br, 1H) 7.62 (s, 1H) 8.01 (s, 1H)

製造例99c)



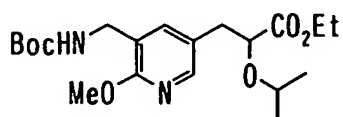
N-[(5-ブロモ-2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]カーバマート1.009g、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム45mg、ギ酸ナトリウム325mg、トリフェニルフォスフィン17mgを無水N,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、一酸化炭素雰囲気下で110℃にて2.5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を



水、飽和重炭酸ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3.5:1) 溶出分画より第三ブチル N-[(5-ホルミル-2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] カーバマート 401mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (s, 9H) 4.08 (s, 3H) 4.31 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.02 (br, 1H) 8.01 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.54 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

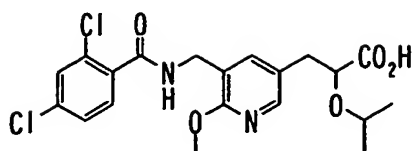
製造例 99d)



エチル 2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル 510mg をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、水素化ナトリウム 70mg を加えた。室温にて 15 分攪拌し、N-[(5-ホルミル-2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] カーバマート 401mg の N,N-ジメチルホルムアミド 2ml 溶液を加えた。室温にて 15 分攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル 8ml、エタノール 2ml に溶解し 10% パラジウム炭素 200mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1→2.5:1) 溶出分画より 3-[(5-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-6-メトキシ-3-ピリジル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 514mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.85 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ ) 3.96 (s, 3H) 3.99 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.17-4.24 (m, 4H) 5.03 (br, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.93 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 99e)

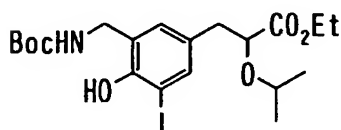


3-(5-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-メトキシ-3-ピリジル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(5-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-6-メトキシ-3-ピリジル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MH^+$ )

### 実施例100

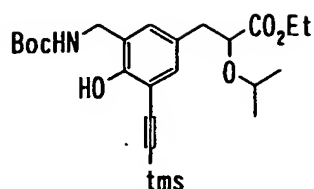
#### 製造例100a)



3-(3-ブロモ-5-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル253mgをアセトニトリル3mlに溶解し、N-イオドスクシイミド157mgを加えた。室温にて2.5日攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和チオ硫酸ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より3-(3-イオド-5-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル100mgを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.80 (dd,  $J=8.0, 13.6$ Hz, 1H) 2.86 (dd,  $J=5.6, 13.6$ Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 3.96 (dd,  $J=5.2, 8.8$ Hz, 1H) 4.15-4.23 (m, 5H) 6.96 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H) 7.58 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H)

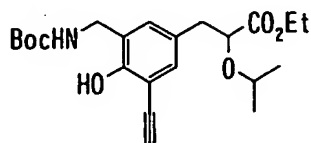
#### 製造例100b)



3-(3-イオド-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル305mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、トリメチルシリルアセチレン120mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム70mg、よう化銅11.5mg、トリエチルアミン0.5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化アンモニウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(6:1)溶出分画より3-3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシ-5-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル165mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.27 (s, 9H) 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.80 (dd,  $J=9.2, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.49 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.96 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.13-4.21 (m, 3H) 4.24 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.11 (br, 1H) 7.05 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

製造例100c)

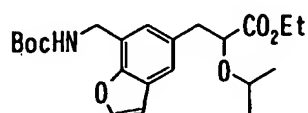


3-3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシ-5-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル165mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、酢酸40 $\mu$ l、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液)0.5mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和重曹水、にて洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より3-3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシ-5-(1-エチニル)フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル122mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.81 (dd,  $J=9.2, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.36 (s, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.97 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.23 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (s, 1H) 7.20 (s, 1H)

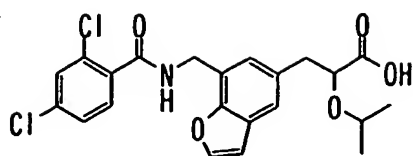
製造例100d)



3-3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシ-5-(1-エチニル)フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル121mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、炭酸カリウム50mgを加えた。60-70℃にて終夜攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1) 溶出分画より3-7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル57mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 3.01 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.08 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.49 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.07 (dd,  $J=5.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 4.60 (brs, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.72 (s, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.39 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.61 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例100e)

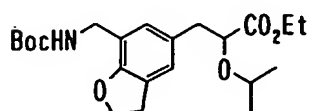


3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例101

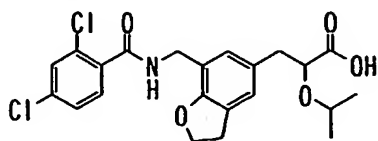
#### 製造例101a)



3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル29mgをエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素30mgを加え、水素雰囲気下、室温にて3日攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル27mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.85 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.92 (dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.17 (t, J=5.2Hz, 2H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.98 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H) 4.13-4.20 (m, 2H) 4.24 (brs, 2H) 4.57 (t, J=5.2 Hz, 2H) 4.97 (br, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.00 (s, 1H)

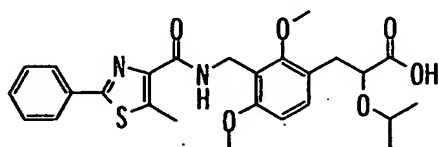
#### 実施例101b)



3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例38と同様の方法で処理し、3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 481 ( $MH^+$ )

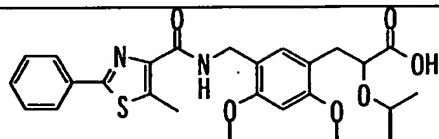
#### 実施例102



実施例87と同様の方法で処理し、3-[2,4-ジメトキシ-3-([(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 499 ( $MH^+$ )

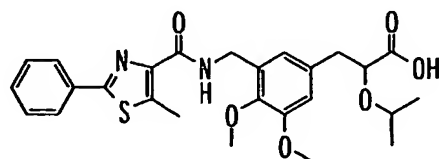
#### 実施例103



実施例88と同様の方法で処理し、3-[2,4-ジメトキシ-5-([(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 499 ( $MH^+$ )

#### 実施例104

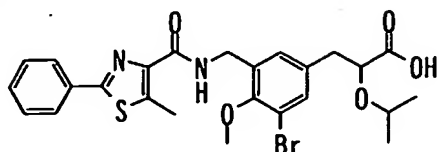


実施例89と同様の方法で処理し、3-[3,4-ジメトキシ-5-([(5-メチル-2-フェニル

-1, 3-チアゾール-4-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシ  
プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup>)

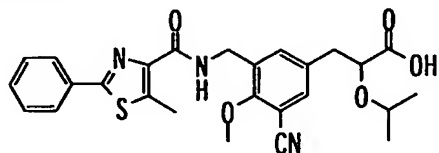
#### 実施例105



実施例90と同様の方法で処理し、3-[3-ブromo-4-メトキシ-5-((5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロ  
ポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 548 (MH<sup>+</sup>)

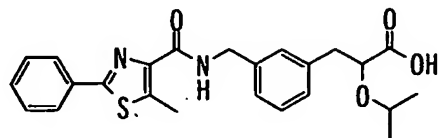
#### 実施例106



実施例91と同様の方法で処理し、3-[3-シアノ-4-メトキシ-5-((5-メチル-2-フェ  
ニル-1, 3-チアゾール-4-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロ  
ポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>)

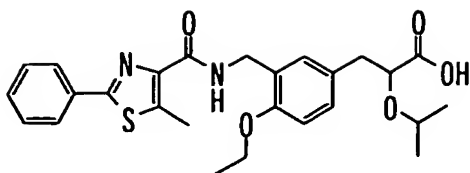
#### 実施例107



実施例92と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-((5-メチル-2-フェニル  
-1, 3-チアゾール-4-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]] プロピオン酸を得  
た。

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

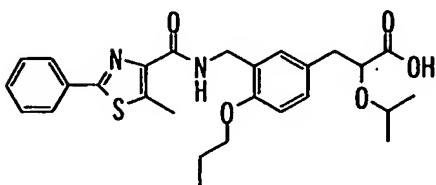
#### 実施例108



実施例93と同様の方法で処理し、3-[4-エトキシ-3-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 483 (MH<sup>+</sup>)

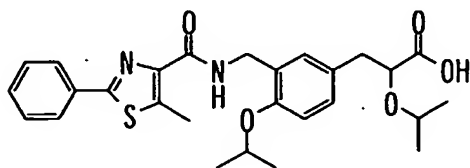
#### 実施例109



実施例94と同様の方法で処理し、3-[4-プロポキシ-3-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例110

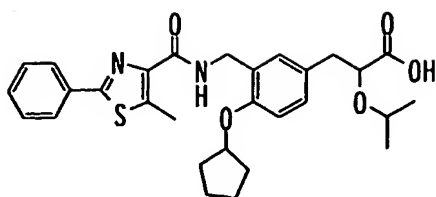


実施例95と同様の方法で処理し、3-[4-イソプロポキシ-3-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノメチル]フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例111

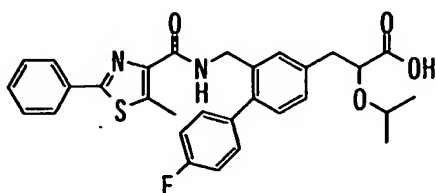




実施例96と同様の方法で処理し、3-[4-(シクロペンチルオキシ-3-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH<sup>+</sup>)

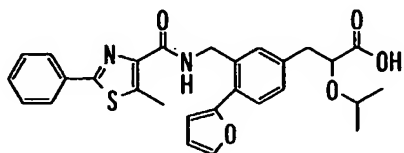
#### 実施例112



実施例97と同様の方法で処理し、3-[4-(4-フルオロフェニル)-3-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 533 (MH<sup>+</sup>)

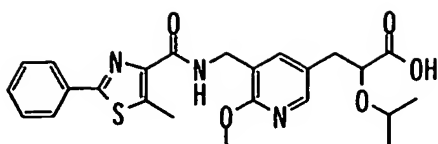
#### 実施例113



実施例98と同様の方法で処理し、3-[4-(4-フリル)-3-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 505 (MH<sup>+</sup>)

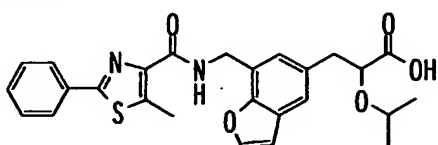
#### 実施例114



実施例99と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[6-メトキシ-5-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]-3-ピリジル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

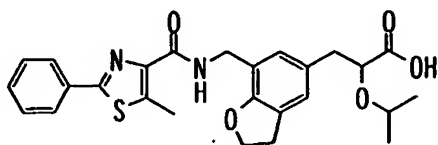
#### 実施例115



実施例100と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[7-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]ベンゾ[b]フラン-5-イル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 479 ( $MH^+$ )

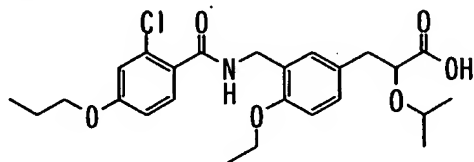
#### 実施例116



実施例101と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[7-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 480 ( $MH^+$ )

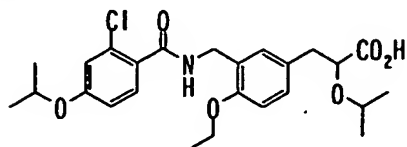
#### 実施例117



実施例93と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 498 ( $MH^+$ )

#### 実施例118

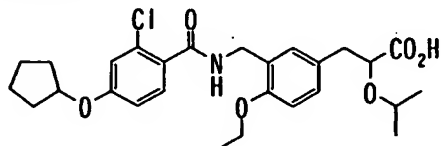


実施例93と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.34 (d,  $J=6.0$ Hz, 6H) 1.43 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.90 (dd,  $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0$ Hz, 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.06 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 4.11 (dd,  $J=4.4, 8.0$ Hz, 1H) 4.56 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.62 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H) 6.79 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H) 6.81 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H) 6.87 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H) 7.07 (br, 1H) 7.12 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H) 7.23 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.74 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MH^+$ )

#### 実施例119



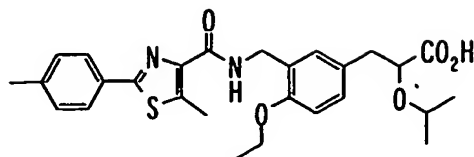
実施例93と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.43 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.61-1.65 (m, 2H) 1.74-1.94 (m, 6H) 2.90 (dd,  $J=8.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0$ Hz, 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.06 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 4.10 (dd,  $J=4.4, 8.0$ Hz, 1H) 4.62 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H) 4.74-4.77 (m, 1H) 6.78 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 6.80 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H) 6.86 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.08 (brt,  $J=5.6$ Hz, 1H)

7.12 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 504 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例120

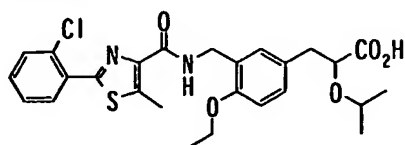


実施例93と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.59 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.74-4.77 (m, 1H) 6.53 (brt, J=6.4Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H)

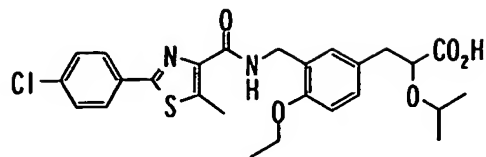
MS m/e (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例121



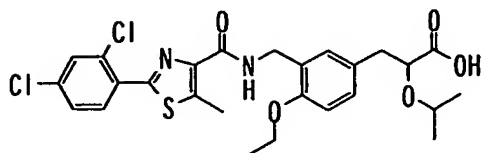
実施例93と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.61 (brt, J=6.4Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.14 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.35-7.40 (m, 1H) 7.48-7.51 (m, 1H) 8.24-8.27 (m, 1H)

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)実施例122

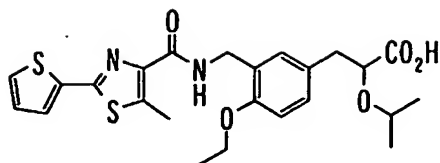
実施例93と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.59 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.54 (brt, J=5.6Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.14 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.86 (d, J=8.8Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)実施例123

実施例93と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 551 (MH<sup>+</sup>)実施例124

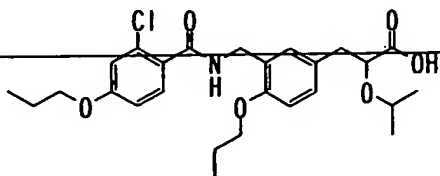


実施例93と同様の方法で処理し、3-4-エトキシ-3-[[[5-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.47 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.05 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.58 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.50 (br, 1H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.09 (dd,  $J=3.6, 5.2\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.48 (ddd,  $J=1.2, 5.2, 33.6\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 489 ( $\text{MH}^+$ )

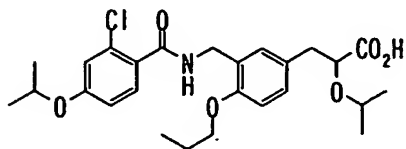
#### 実施例125



実施例94と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $\text{MH}^+$ )

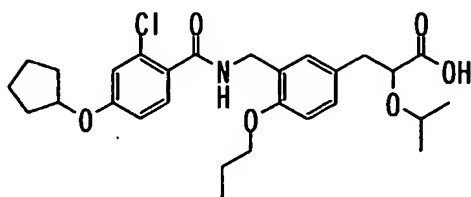
#### 実施例126



実施例94と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

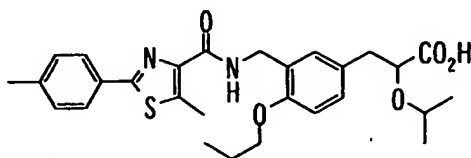
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ ,

3H) 1.33 (d, J=6.0Hz, 6H) 1.79-1.87 (m, 2H) 2.90 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.95 (t, J=7.2Hz, 2H) 4.11 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.63 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H) 6.81 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 6.86 (d, J=2.8Hz, 1H) 6.99 (br, 1H) 7.11 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H)  
MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

実施例127

実施例94と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 518 (MH<sup>+</sup>)

実施例128

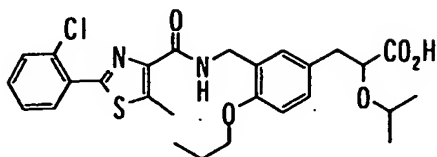
実施例94と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.09 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.82-1.91 (m, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.99 (t, J=6.8Hz, 2H) 4.12 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.59 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.46 (brt, J=6.4Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H) 7.14 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.24 (d,

$J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 511 ( $MH^+$ )

### 実施例129



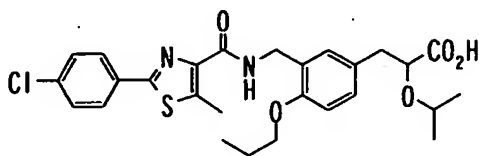
実施例94と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-プロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.85-1.91 (m, 2H) 2.74 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.57 (brt,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.35-7.40 (m, 2H)

7.48-7.51 (m, 1H) 8.24-8.27 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 531 ( $MH^+$ )

### 実施例130



実施例94と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-プロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

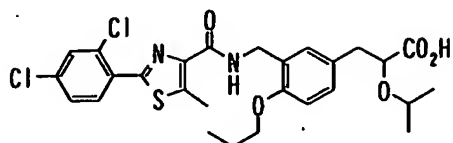
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.08 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.84-1.89 (m, 2H) 2.70 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (dd,  $J=4.4,$



8.0Hz, 1H) 4.59 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.49 (brt, J=6.4Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.14 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 531 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例131

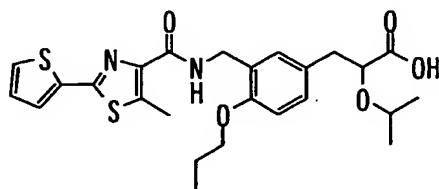


実施例94と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-プロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.83-1.92 (m, 2H) 2.73 (s, 3H) 2.92 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.0, 14.0 Hz, 1H) 3.60 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.99 (t, J=6.4Hz, 2H) 4.12 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.60 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.55 (brt, J=6.4Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.14 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.26 (d, J=8.4Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 565 (MH<sup>+</sup>)

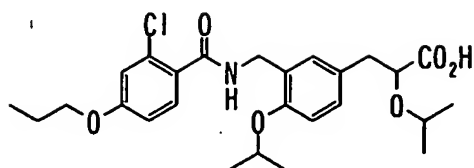
### 実施例132



実施例94と同様の方法で処理し、3-4-プロポキシ-3-[(5-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 503 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例133

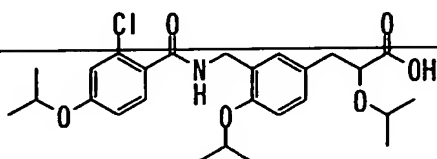


実施例95と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.35 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 1.78-1.83 (m, 2H) 2.90 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.92 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.10 (dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.56-4.61 (m, 3H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.89 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.04 (brt,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $\text{MH}^+$ )

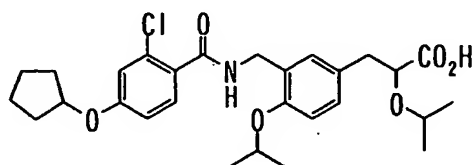
#### 実施例134



実施例95と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例135



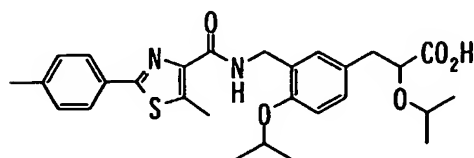
実施例95と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベン

ソイル) アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.35 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 1.61-1.65 (m, 2H) 1.75-1.94 (m, 6H) 2.90 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.10 (dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H) 4.76 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.80 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (brt,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 518 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例136

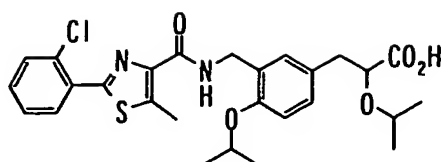


実施例95と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-イソプロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.39 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 2.40 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.11 (dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.63 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.53 (brt,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 511 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例137

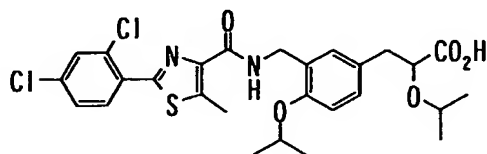


実施例95と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-イソプロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.40 (d, J=6.0Hz, 6H) 2.75 (s, 3H) 2.92 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd, J=4.0, 14.0 Hz, 1H) 3.60 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.12 (dd, J=4.0, 7.2Hz, 1H) 4.58 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.64 (sept, J=6.0Hz, 1H) 6.63 (brt, J=5.6Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.35-7.39 (m, 2H) 7.48-7.50 (m, 1H) 8.25-8.27 (m, 1H)

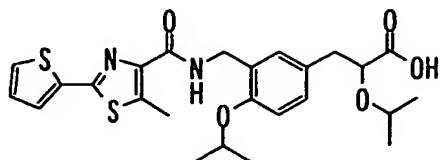
MS m/e (ESI) 531 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例138

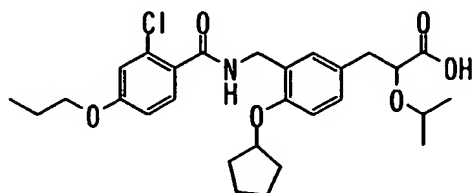


実施例95と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-イソプロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

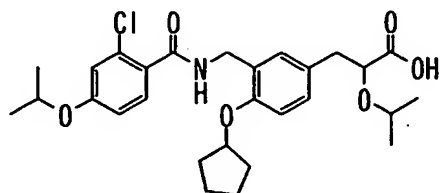
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.40 (d, J=6.0Hz, 6H) 2.74 (s, 3H) 2.92 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd, J=4.0, 14.0 Hz, 1H) 3.60 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.12 (dd, J=4.0, 7.2Hz, 1H) 4.56 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.64 (sept, J=6.0Hz, 1H) 6.63 (brt, J=5.6Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.51 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 565 (MH<sup>+</sup>)実施例139

実施例95と同様の方法で処理し、3-(3-((2-chloro-4-isopropoxyphenyl)amino)methyl)-4-isopropoxyphenyl)-2-isopropoxypropanoic acidを得た。

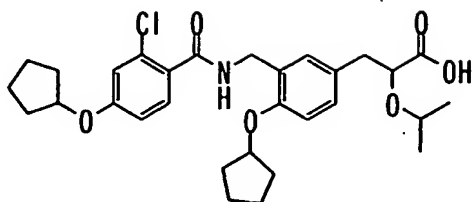
MS m/e (ESI) 503 (MH<sup>+</sup>)実施例140

実施例96と同様の方法で処理し、3-(3-((2-chloro-4-propoxyphenyl)amino)methyl)-4-cyclopentylphenyl)-2-isopropoxypropanoic acidを得た。

MS m/e (ESI) 513 (MH<sup>+</sup>)実施例141

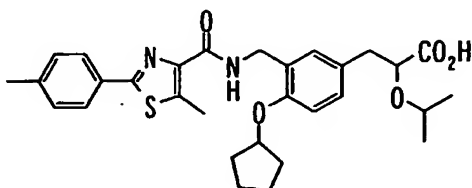
実施例96と同様の方法で処理し、3-(3-((2-chloro-4-isopropoxyphenyl)amino)methyl)-4-cyclopentylphenyl)-2-isopropoxypropanoic acidを得た。

MS m/e (ESI) 518 (MH<sup>+</sup>)

実施例142

実施例96と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 544 ( $MH^+$ )

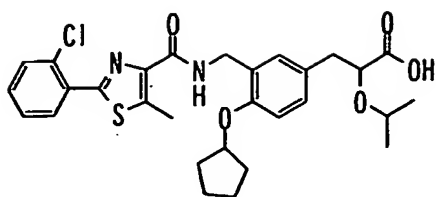
実施例143

実施例96と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.06 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.65-1.69 (m, 2H) 1.77-2.10 (m, 6H) 2.40 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=7.2, 14.0$ Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.0, 14.0$ Hz, 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.11 (dd,  $J=4.0, 7.2$ Hz, 1H) 4.54 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H) 4.82-4.85 (m, 1H) 6.44 (br, 1H) 6.82 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.12 (dd,  $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H) 7.20 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.24 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H) 7.80 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 537 ( $MH^+$ )

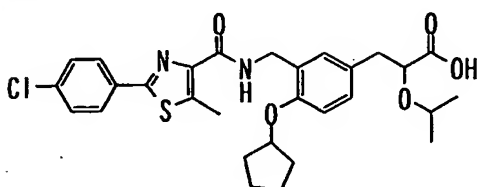
実施例144



実施例96と同様の方法で処理し、3-3-[[[2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 557 ( $MH^+$ )

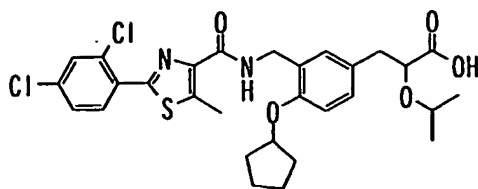
#### 実施例145



実施例96と同様の方法で処理し、3-3-[[[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 557 ( $MH^+$ )

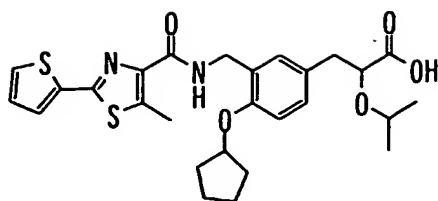
#### 実施例146



実施例96と同様の方法で処理し、3-3-[[[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 591 ( $MH^+$ )

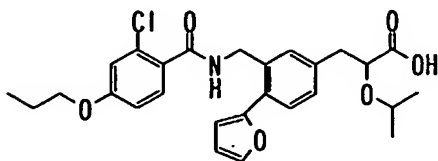
#### 実施例147



実施例96と同様の方法で処理し、3-4-シクロペンチルオキシ-3-[(5-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 529 ( $MH^+$ )

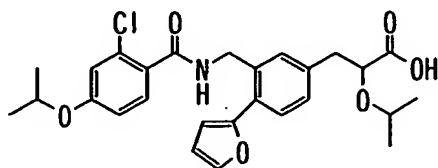
#### 実施例148



実施例98と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 500 ( $MH^+$ )

#### 実施例149

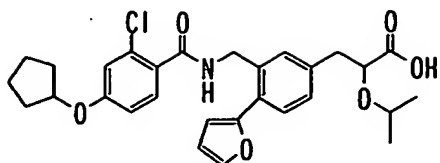


実施例98と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 500 ( $MH^+$ )

#### 実施例150

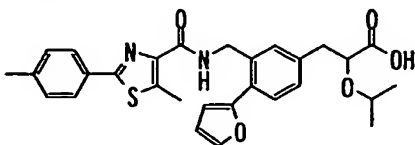




実施例98と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 526 ( $MH^+$ )

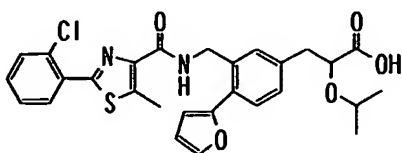
#### 実施例151



実施例98と同様の方法で処理し、3-4-(2-フリル)-3-[[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 519 ( $MH^+$ )

#### 実施例152

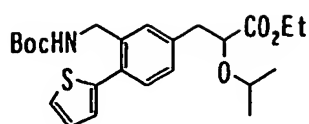


実施例98と同様の方法で処理し、3-4-(2-フリル)-3-[[5-メチル-2-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 539 ( $MH^+$ )

#### 実施例153

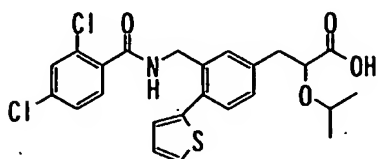
製造例153a)



製造例97と同様の方法で3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(2-チエニル)プロボキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 2.91-3.06 (m, 2H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.10 (dd,  $J=4.8$ , 8.8 Hz, 1H) 4.16-4.24 (m, 2H) 4.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.69 (br 1H) 7.01 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 7.13-7.20 (m, 2H) 7.24-7.35 (m, 2H)

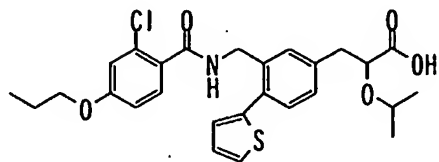
実施例153b)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(2-チエニル)プロボキシプロピオン酸エチルエステルを用いて、実施例98と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-チエニル)フェニル]-2-イソプロボキシプロピオン酸を得た。

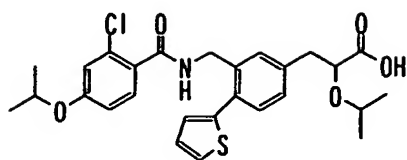
MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $\text{MH}^+$ )

実施例154



実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロボキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-チエニル)フェニル]-2-イソプロボキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $\text{MH}^+$ )

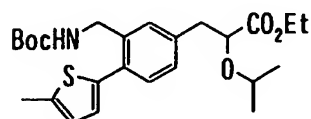
実施例155

実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $MH^+$ )

実施例156

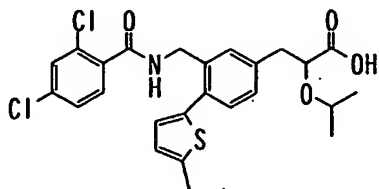
製造例156a)



製造例97と同様の方法で3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(5-メチル-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.25 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.46 (s, 9H) 2.51 (s, 3H) 2.91-3.05 (m, 2H) 3.51 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.07 (dd,  $J=4.8, 8.8$ Hz, 1H) 4.18-4.29 (m, 2H) 4.40 (br, 2H) 4.70 (br 1H) 6.73 (s, 1H) 7.11-7.19 (m, 2H) 7.23-7.30 (m, 2H)

実施例156b)

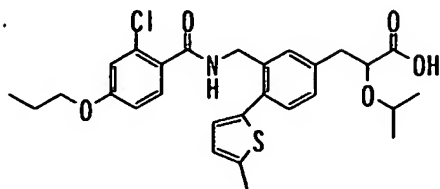


3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(5-メチル-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイ

ル) アミノ] メチル-4- (5-メチル-2-チエニル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 506 ( $MH^+$ )

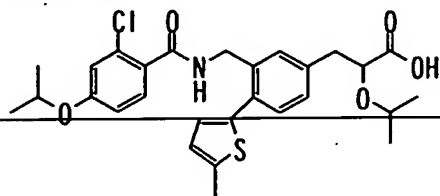
#### 実施例157



実施例156と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 530 ( $MH^+$ )

#### 実施例158

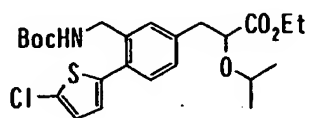


実施例156と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 530 ( $MH^+$ )

#### 実施例159

##### 製造例159a)

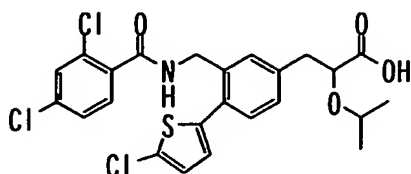


製造例97と同様の方法で3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(5-クロロ-2-チエニル)

プロボキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.51 (s, 3H) 2.91-3.05 (m, 2H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.08 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.21-4.24 (m, 2H) 4.38-4.41 (m, 2H) 4.69 (br 1H) 6.78 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H) 7.17-7.20 (m, 2H) 7.25 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (s, 1H)

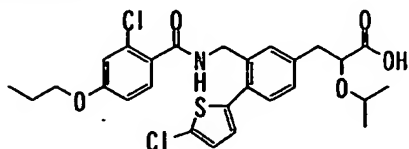
実施例159b)



3-[3-[(第3ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(5-クロロ-2-チエニル)プロボキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロボキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 526 ( $\text{MH}^+$ )

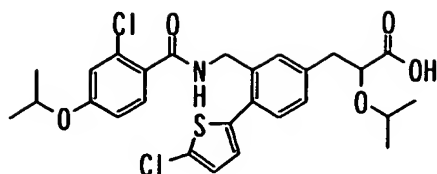
実施例160



実施例159と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロボキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロボキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 550 ( $\text{MH}^+$ )

実施例161

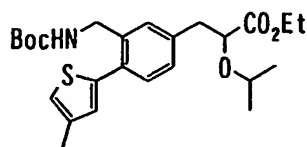


実施例159と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 550 ( $MH^+$ )

### 実施例162

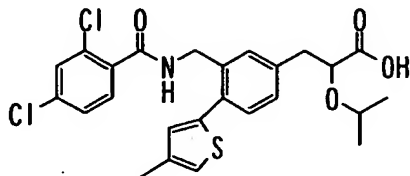
#### 製造例162a)



製造例97と同様の方法で3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(4-メチル-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.26 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.29 (s, 3H) 2.94-3.05 (m, 2H) 3.54 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.08 (dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz, 1H) 4.12-4.24 (m, 2H) 4.40 (br, 2H) 4.70 (br 1H) 6.82 (s, 1H) 7.14-7.19 (m, 2H) 7.28 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H) 7.31 (s, 1H)

#### 実施例162b)

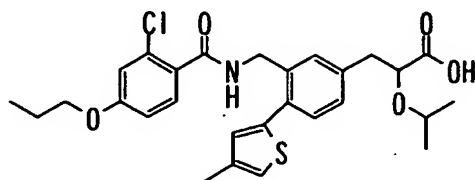


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(4-メチル-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイ

ル) アミノ] メチル-4- (4-メチル-2-チエニル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 506 ( $MH^+$ )

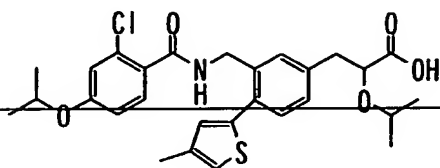
#### 実施例163



実施例162と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 530 ( $MH^+$ )

#### 実施例164

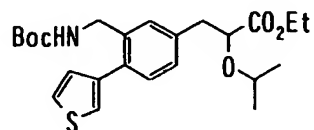


実施例162と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 530 ( $MH^+$ )

#### 実施例165

##### 製造例165a)

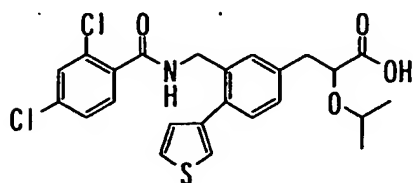


製造例97と同様の方法で3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(3-チエニル)プロポキ

シプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.95–3.06 (m, 2H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.09 (dd,  $J=4.8$ , 8.8 Hz, 1H) 4.14–4.25 (m, 2H) 4.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.64 (br 1H) 7.10–7.11 (m, 1H) 7.18–7.25 (m, 3H) 7.30 (s, 1H) 7.37 (dd,  $J=2.1$ , 5.2Hz, 1H)

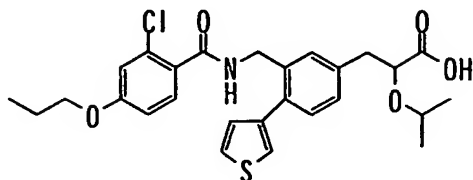
実施例165b)



3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(3-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $\text{MH}^+$ )

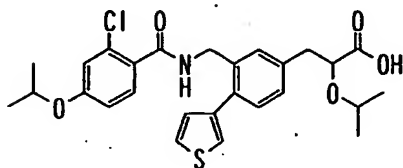
実施例166



実施例165と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $\text{MH}^+$ )

実施例167



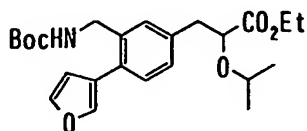


実施例165と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $MH^+$ )

#### 実施例168

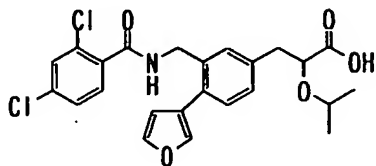
##### 製造例168a)



製造例97と同様の方法で3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(3-フリル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H) 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.93-3.04 (m, 2H) 3.54 (sept,  $J=6.0$  Hz, 1H) 4.08 (dd,  $J=6.8$ , 8.0 Hz, 1H) 4.18-4.26 (m, 2H) 4.30-4.41 (m, 2H) 4.67 (br 1H) 6.52 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H) 7.13-7.19 (m, 2H) 7.25-7.28 (m, 2H) 7.49 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H)

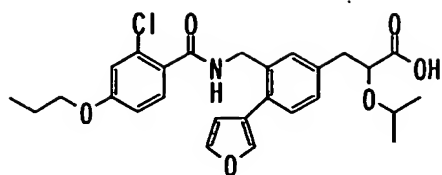
##### 実施例168b)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(3-フリル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例153)と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $MH^+$ )

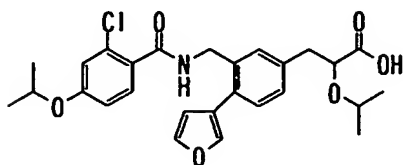
#### 実施例169



実施例168と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 500 ( $MH^+$ )

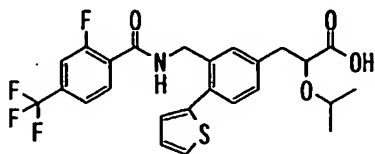
#### 実施例170



実施例168と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 500 ( $MH^+$ )

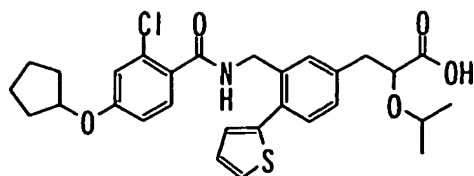
#### 実施例171



実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-(2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 510 ( $MH^+$ )

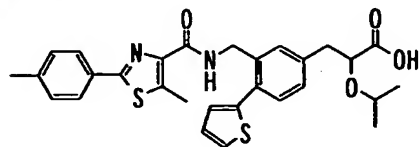
#### 実施例172



実施例153と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 542 ( $MH^+$ )

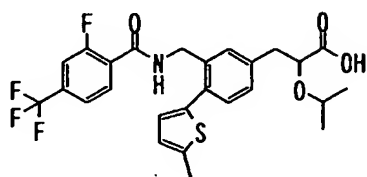
#### 実施例173



実施例153と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 535 ( $MH^+$ )

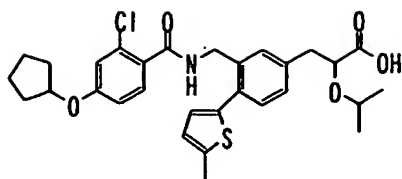
#### 実施例174



実施例156と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 524 ( $MH^+$ )

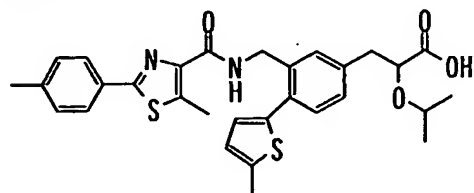
#### 実施例175



実施例156と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 556 ( $MH^+$ )

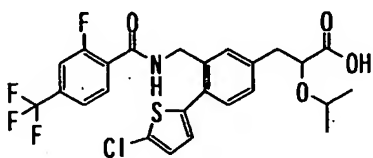
#### 実施例176



実施例156と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 549 ( $MH^+$ )

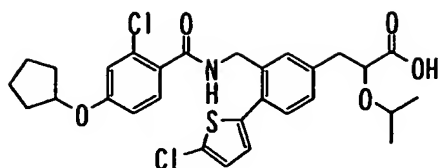
#### 実施例177



実施例159と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 544 ( $MH^+$ )

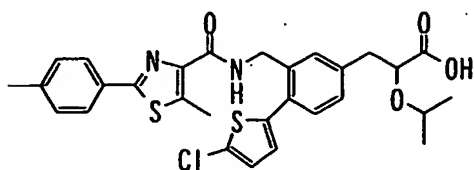
#### 実施例178



実施例159と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 576 ( $MH^+$ )

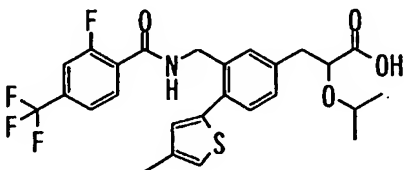
#### 実施例179



実施例159と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 569 ( $MH^+$ )

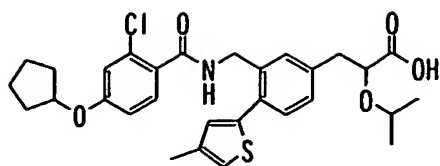
#### 実施例180



実施例162と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 524 ( $MH^+$ )

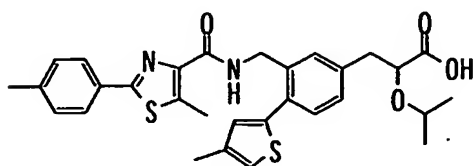
#### 実施例181



実施例162)と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 556 ( $MH^+$ )

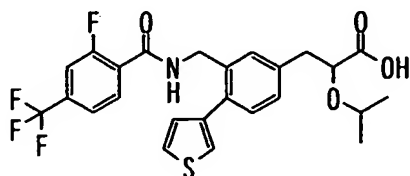
#### 実施例182



実施例162と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 549 ( $MH^+$ )

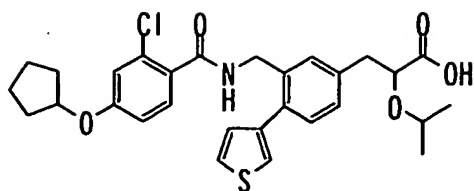
#### 実施例183



実施例165と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ]メチル]-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 510 ( $MH^+$ )

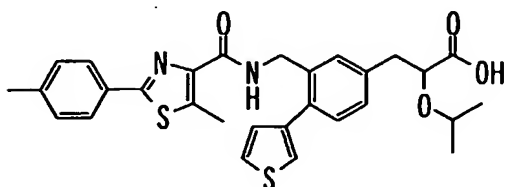
#### 実施例184



実施例165と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 542 ( $MH^+$ )

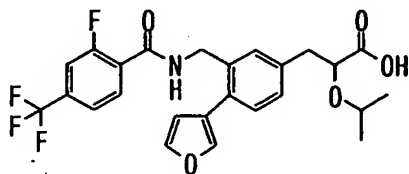
#### 実施例185



実施例165と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(3-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 535 ( $MH^+$ )

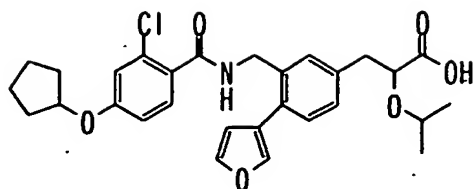
#### 実施例186



実施例168と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-(3-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 494 ( $MH^+$ )

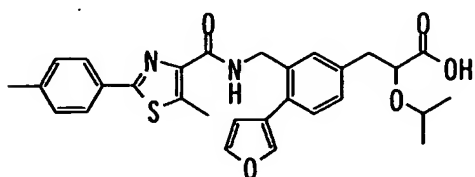
#### 実施例187



実施例168と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 526 ( $MH^+$ )

#### 実施例188

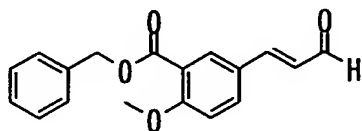


実施例168と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(3-フリル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 519 ( $MH^+$ )

#### 実施例189

##### 製造例189a)



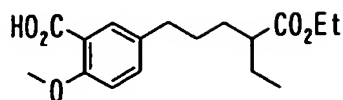
ベンジル5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート2.95gとトリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド5gをトルエン中で混合し、80℃で7時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、ベンジル2-メトキシ-5-(3-オキソ-1-プロペニル)ベンゾエート(E-Z mixture)2.0gを黄色固体として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.95+3.97 (s, 3H) 5.37 (s, 2H) 6.61+6.64 (s,  $J=8.0$ Hz, 1H) 6.90-7.07 (m, 2H) 7.33-7.47 (m, 5H) 7.62+7.70 (dd,  $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H) 7.95+8.02 (d,



J=2.0Hz, 1H)

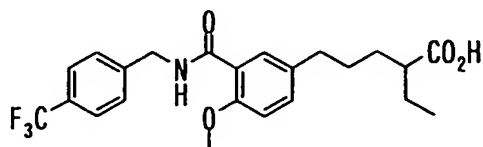
## 実施例189b)



トリエチル-2-ホスホノブチレート0.77gをN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、水素化ナトリウム115mgを加え室温で1時間攪拌した。ベンジル2-メトキシ-5-(3-オキシ-1-プロペニル)ベンゾエート(E-Z mixture)0.6gをN,N-ジメチルホルムアミドに溶解したものを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水と塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)。得られたものをエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素を加え、水素置換し、室温で7時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過し、溶媒を減圧下留去し、5-[4-(エトキシカルボニル)ヘキシル]-2-メトキシ安息香酸0.47gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.50 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.17 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.38-1.58 (m, 6H) 2.20 (m, 1H) 2.54 (t, J=8.0Hz, 2H) 3.99 (s, 3H) 4.07 (q, J=8.0Hz, 2H) 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.29 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.91 (d, J=2.0Hz, 1H)

## 実施例189c)



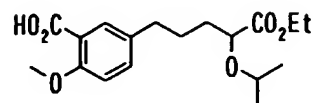
5-[4-(エトキシカルボニル)ヘキシル]-2-メトキシ安息香酸0.47gと4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン0.27gを用い、実施例1c) d)と同様の方法で反応を行うことにより、2-エチル-5-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノカルボニル)フェニル]ペンタン酸0.21gを無色非晶質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.85 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.42-1.59 (m, 6H) 2.27 (m, 1H) 2.53 (m,

2H) 3.85 (s, 3H) 4.66 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.90 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.34 (bs, 1H)

### 実施例190

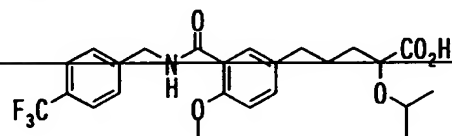
#### 製造例190a)



製造例189a)、実施例189a)と同様の方法により、5-(5-エトキシ-4-イソプロポキシ-5-オキソペンチル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.13 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.19 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.27 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.54-1.74 (m, 4H) 2.62 (t, J=8.0Hz, 2H) 3.58 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.88 (m, 1H) 4.05 (s, 3H) 4.18 (q, J=8.0Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H)

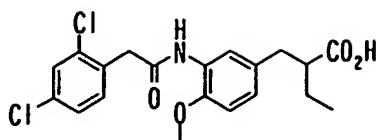
#### 実施例190b)



5-(5-エトキシ-4-イソプロポキシ-5-オキソペンチル)-2-メトキシ安息香酸0.35gと4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン0.18gを用い、実施例1c) d)と同様の方法で反応を行うことにより、5-3-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-4-メトキシフェニル-1-イソプロポキシペンタン酸0.18gを無色非晶質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.21 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.67-1.80 (m, 4H) 2.63 (t, J=8.0Hz, 2H) 3.69 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.96 (m, 1H) 4.70 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.33 (bs, 1H)

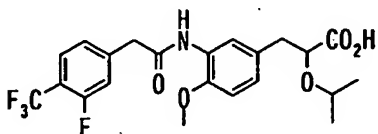
### 実施例191



実施例17と同様の方法により2-(4-メトキシ-3-[[2-(2,4-ジクロロフェニル)アセチル]アミノ]ベンジル)ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.55-1.64 (m, 2H) 2.58 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.78 (s, 3H) 3.82 (s, 2H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (m, 1H) 7.35 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.45 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.88 (s, 1H) 8.19 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

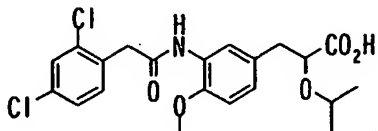
#### 実施例192



実施例14と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[[2-(3-フルオロ)-4-トリフルオロメチル]フェニル]アセチル]アミノ)フェニルプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.65 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.78 (s, 2H) 3.80 (s, 3H) 4.13 (m, 1H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.92 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.25 (m, 2H) 7.61 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.76 (s, 1H) 8.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例193

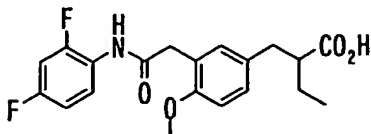


実施例14と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[[2-(2,4-ジクロロフェニル)アセチル]アミノ]フェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H)

H) 3.83 (s, 2H) 4.12 (m, 1H) 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.90 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)  
 H) 7.27 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.36 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.  
 86 (s, 1H) 8.26 (d, J=2.0Hz, 1H)

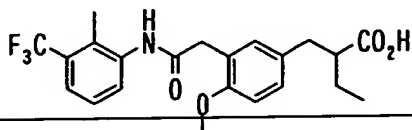
#### 実施例194



実施例22と同様の方法により2-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[2,4-ジフルオロアニリノ]エチル)ベンジル)ブタン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.57-1.66 (m, 2H) 2.57 (m, 1H) 2.70 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 2.89 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.69 (s, 2H) 3.92 (s, 3H) 6.76-6.87 (m, 3H) 7.09-7.12 (m, 2H) 8.22-8.29 (m, 2H)

#### 実施例195

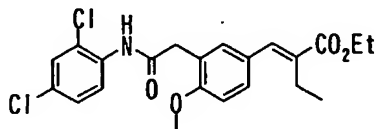


実施例22と同様の方法により2-(4-(トリフルオロメチル)-3-(2-オキソ-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル)ベンジル)ブタン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.55-1.70 (m, 2H) 2.10 (m, 1H) 2.57 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 2.89 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.89 (s, 2H) 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.12-7.15 (m, 2H) 7.26 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.63 (s, 1H) 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H)

#### 実施例196

##### 実施例196a)

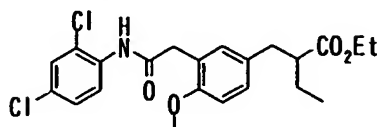


実施例22a)-c)と同様の方法によりエチル2-エチル-3-(4-メトキシ-3-(2-オキソ

-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル)フェニル)-2-プロペノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.34 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.56 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 3.77 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.26 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.58 (s, 1H) 8.22 (bs, 1H) 8.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

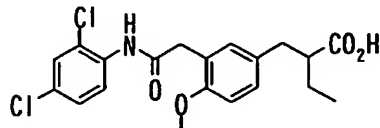
#### 実施例196b)



2-エチル-3-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]フェニル)-2-プロペノエート0.9gをエタノール15ml, 酢酸エチル15mlに溶解し、エチレンジアミンで被毒したパラジウム炭素0.6gを加えた。反応液を水素雰囲気下室温で5時間攪拌した後パラジウム炭素を濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタノエート0.44gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.68 (m, 2H) 2.54 (m, 2H) 2.68 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.72 (s, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.05 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (m, 2H) 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (bs, 1H) 8.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例196c)



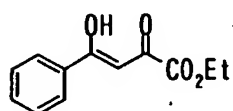
エチル2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタノエート0.27gをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム1mlを加えた。反応液を室温で24時間攪拌した後、水を加え、水層をジエチルエーテルで抽出した。水層を塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する事により2-(4-メト

キシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタン酸を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.49-1.62 (m, 2H) 2.50 (m, 2H) 2.64 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 2.84 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.72 (s, 2H) 3.88 (s, 3H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.06 (m, 2H) 7.12 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.28 (d, J=8.0Hz, 1H)

### 実施例197

#### 製造例197a)

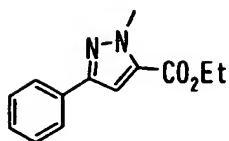


水素化ナトリウム1gをテトラヒドロフランに懸濁し、テトラヒドロフランに溶解したアセトフェノン3gを加え室温で30分間攪拌した。更にジエチルオキサレート3.7gを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、結晶を濾過し、エチル-(Z)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-3-ブタノエート2.37gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15 (t, J=8.0Hz, 3H) 4.18 (q, J=8.0Hz, 2H) 6.55 (s, 1H) 7.35-7.48 (m, 3H) 7.80 (m, 2H)

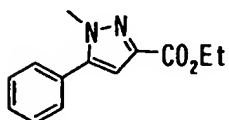
#### 製造例197b)

エチル-(Z)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-3-ブタノエート0.67gを酢酸10mlに溶解し、メチルヒドラジン0.17gを加えた。反応液を2時間加熱還流した後、酢酸を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル、テトラヒドロフランを加えて溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン:酢酸エチル9:1でエチル-1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート0.12g、ヘキサン:酢酸エチル4:1でエチル-1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート0.55gを得た。



エチル1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート

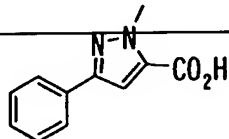
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 4.21 (s, 3H) 4.38 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.11 (s, 1H) 7.32 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)



エチル1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.95 (s, 3H) 4.43 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.85 (s, 1H) 7.40-7.53 (m, 5H)

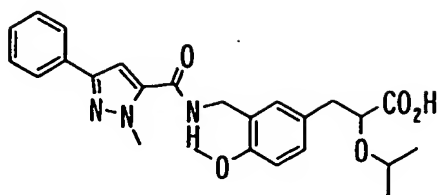
製造例197c)



エチル1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート0.12gをエタノール5mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液1mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボン酸0.11gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.22 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.33 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例197d)

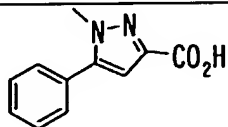


実施例19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾリル)カルボニル]アミノエチル]フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.94 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5$ , 14.0, 1H) 3.88 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.0$ , 7.0Hz, 1H) 4.20 (s, 3H) 4.57 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 6.57 (bs, 1H) 6.73 (s, 1H) 6.84 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (m, 2H) 7.76 (m, 2H)

#### 実施例198

##### 製造例198a)

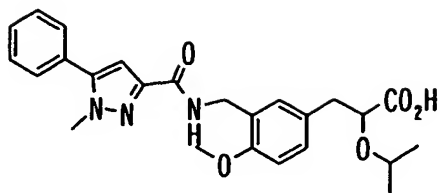


エチル1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート0.55gをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液2mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボン酸0.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (s, 3H) 6.82 (s, 1H) 7.34-7.45 (m, 5H)

##### 実施例198b)



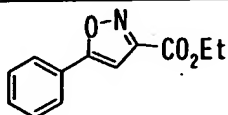


実施例19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾリル)カルボニル]アミノエチル]フェニル]プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.90 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.5, 14.0, 1H) 3.55 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.09 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 3H) 6.80 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.84 (s, 1H) 7.12 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.32 (bs, 1H) 7.39-7.57 (m, 5H)

#### 実施例199

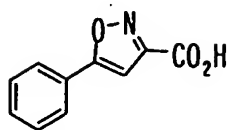
##### 製造例199a)



フェニルアセチレン1gと2-クロロ-2-ヒドロキシイミノ酢酸エチルエステル1.48gをクロロホルム20mlに溶解し、炭酸カリウム1.4gを加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル9:1)、エチル 5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート1.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.35 (t, J=8.0Hz, 3H) 4.40 (q, J=8.0Hz, 2H) 6.85 (s, 1H) 7.36-7.50 (m, 3H) 7.68-7.80 (m, 2H)

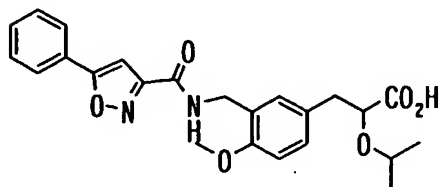
##### 製造例199b)



エチル 5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート0.4gをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液2mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、5-フェニル-3-イソキサゾールカルボン酸0.25gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.32 (s, 1H) 7.48-7.57 (m, 3H) 7.92 (m, 2H)

実施例199c)

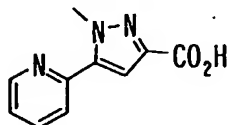


実施例19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(5-フェニル-3-イソキサゾリル)カルボニル]アミノエチル]フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.5$ , 7.0Hz, 1H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (s, 1H) 7.15 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (bs, 1H) 7.47 (m, 3H) 7.78 (m, 2H)

## 実施例200

製造例200a)

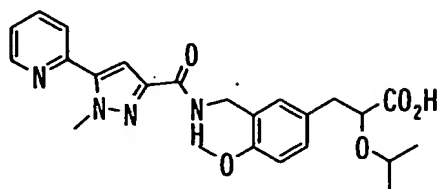


製造例197a) b) 198と同様の方法で1-メチル-5-(2-ピリジル)-1H-3-ピラゾールカ

ルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.18 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.40 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.85-7.94 (m, 2H) 8.68 (d, J=4.0Hz, 1H) 12.75 (s, 1H)

実施例200b)

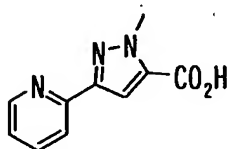


実施例19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(1-メチル-5-(2-ピリジル)-1H-3-ピラゾリル]カルボニルアミノ)メチル]フェニルプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03 (d, J=6.5Hz, 3H) 1.34 (d, J=6.5Hz, 3H) 2.90 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.55 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.09 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.24 (s, 3H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.14 (m, 2H) 7.23 (m, 2H) 7.34 (bs, 1H) 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.85 (bs, 1H) 8.70 (d, J=4.0Hz, 1H)

#### 実施例201

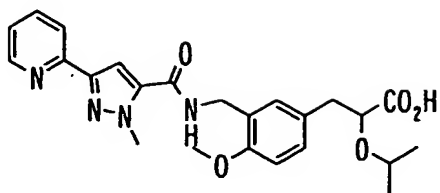
製造例201a)



製造例197a) -c) と同様の方法で1-メチル-3-(2-ピリジル)-1H-5-ピラゾールカルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.13 (s, 3H) 7.26 (s, 1H) 7.32 (dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H) 7.82 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.57 (d, J=4.0Hz, 1H)

実施例201b)

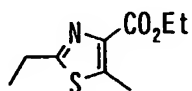


実施例19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[1-メチル-3-(2-ピリジル)-1H-5-ピラゾリル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03 (d, J=6.5Hz, 3H) 1.10 (d, J=6.5Hz, 3H) 2.75-3.00 (m, 2H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.05 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.21 (s, 3H) 4.52 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.08 (m, 2H) 7.15 (bs, 1H) 7.45 (bs, 1H) 7.84 (s, 1H) 8.04 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.70 (d, J=4.0Hz, 1H)

#### 実施例202

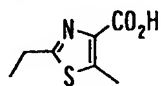
製造例202a)



エチル2-クロロアセト酢酸2.33mlとチオプロピオンアミド1.5gをエタノール30mlに溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル14:1)エチル 2-エチル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート0.8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34-1.60 (m, 6H) 2.98 (q, J=8.0Hz, 2H) 3.70 (s, 3H) 4.29 (q, J=8.0Hz, 2H)

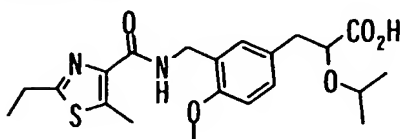
製造例202b)



エチル 2-エチル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート0.8gをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液2mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-エチル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸0.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.74 (s, 3H) 4.03 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例202c)

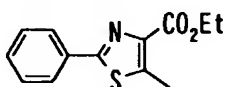


実施例19d) e) と同様の方法により、3-[3-((2-エチル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル) カルボニル) アミノエチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.10 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.30 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.56 (s, 3H) 2.82-3.01 (m, 4H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 4.04 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.48d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.31 (bs, 1H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.08 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例203

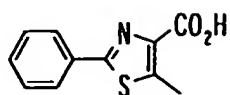
製造例203a)



エチル2-クロロアセト酢酸10mlとチオベンズアミド10gをエタノール100mlに溶解し、4時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル14:1)エチル 5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート17gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.78 (s, 3H) 4.35 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.45 (m, 3H) 7.95 (m, 2H)

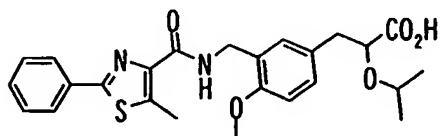
## 製造例203b)



エチル 5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート0.8gをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液2mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸0.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.66 (s, 3H) 7.52 (m, 3H) 7.96 (m, 2H)

## 実施例203c)

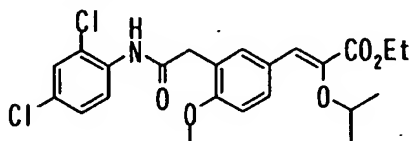


実施例19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノエチル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.10 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 2.65 (s, 3H) 2.86 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.00 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.05 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.51 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.42 (bs, 1H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.09 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (m, 3H) 7.85 (m, 2H)

## 実施例204

## 実施例204a)

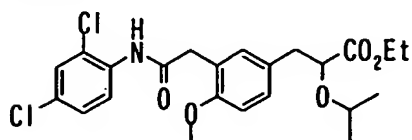


N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)アセトアミド3.

1gとエチル2-(ジエチルホスホリル)-2-エチルアセテート3.3gを実施例1a)と同様の方法で処理し、2-エチル-3-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]フェニル)-2-プロペノエート2.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 1.35 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.75 (s, 2H) 3.94 (s, 3H) 4.27 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 4.41 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (m, 2H) 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.79 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.18 (bs, 1H) 8.38 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

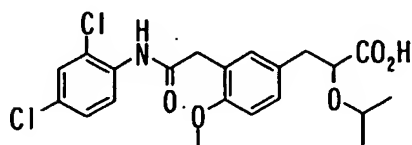
実施例204b)



実施例196b)と同様の方法により、2-エチル-3-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]フェニル)-2-プロペノエート2gよりエチル2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタノエート0.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.85 (m, 2H) 3.43 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.65 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.94 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.09 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (m, 3H) 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.22 (s, 1H) 8.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例204c)



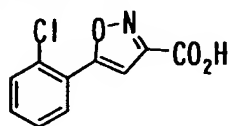
エチル2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタノエート0.3gをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム1mlを加えた。反応液を10分間加熱還流した後、氷冷下1N塩酸で酸性にした。水層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を

減圧留去する事により、2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]ベンジル)ブタン酸0.19gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.08 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.86 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.00 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.49 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.67 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.04 (dd,  $J=4.5$ , 7.0Hz, 1H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (m, 3H) 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.20 (s, 1H) 8.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例205

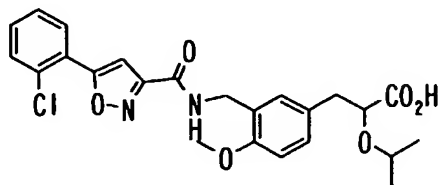
#### 製造例205a)



製造例199と同様の方法により5-(2-クロロフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40 (s, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.56 (m, 1H) 8.00 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H)

#### 実施例205b)



実施例19d) e)と同様の方法により3-3-[(5-(2-クロロフェニル)-3-イソキサゾリル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

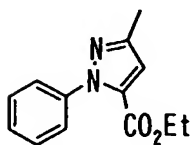
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.84 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.00 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.05 (dd,  $J=4.5$ , 7.0Hz, 1H) 4.46 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.16 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.29-7.35 (m, 2H) 7.46 (dd,  $J=4.0$ , 7.5Hz, 1H) 7.85 (dd,  $J=4.0$ , 7.5Hz, 1H)



実施例206

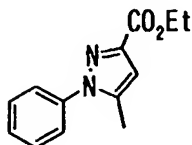
## 製造例206a)

エチル2,4-ジオキソバレレート2mlとフェニルヒドラジン1.2gを酢酸20mlに溶解し、100℃で2時間攪拌した。酢酸を減圧留去した後残渣に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル14:1でエチル3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート0.37g、ヘキサン:酢酸エチル9:1でエチル5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート0.46gを得た。



エチル3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート

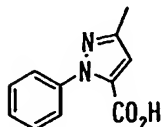
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22 (t, J=8.0Hz, 3H) 2.35 (s, 3H) 4.22 (q, J=8.0Hz, 2H) 6.80 (s, 1H) 7.42 (m, 5H)



エチル5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (t, J=8.0Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 4.41 (q, J=8.0Hz, 2H) 6.74 (s, 1H) 7.40-7.50 (m, 5H)

## 製造例206b)

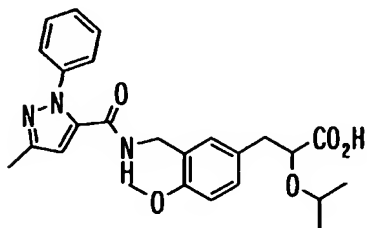


エチル3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート 0.37gをエタノ

ール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液1mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボン酸0.26gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (s, 3H) 6.87 (s, 1H) 7.40 (m, 5H)

#### 実施例206

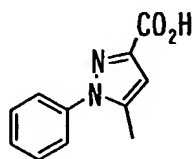


実施例19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾリル)カルボニル)アミノエチル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.62 (s, 3H) 2.84 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.96 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.64 (s, 3H) 4.03 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.38 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.23 (bs, 1H) 6.67 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.24-7.32 (m, 5H)

#### 実施例207

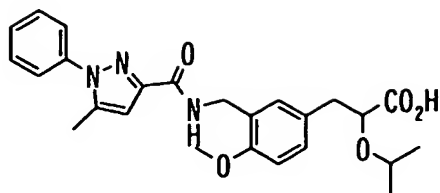
##### 製造例207a)



製造例206b) と同様の方法により5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (s, 3H) 6.79 (s, 1H) 7.42-7.52 (m, 5H)

##### 実施例207b)

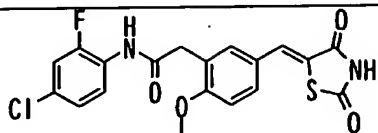


実施例19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾリル)カルボニル]アミノエチル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.60 (s, 3H) 2.82 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.97 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.47 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.51 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.67 (s, 1H) 6.71 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.04 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.27 (bs, 1H) 7.35-7.38 (m, 3H) 7.41-7.46 (m, 2H)

#### 実施例208

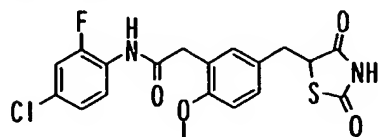
##### 実施例208a)



実施例28a) -c) と同様の方法により、N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-クロロベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.74 (s, 2H) 3.85 (s, 3H) 7.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.44 (bs, 1H) 7.50 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.66 (s, 1H) 7.90 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 9.98 (s, 1H)

##### 実施例208b)

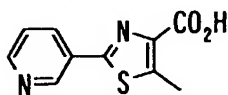


N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-クロロベンズアミド0.3gをメタノール20mlに溶解し、20mgのヨウ素を加えた。反応液を加熱還流しながらマグネシウム400mgを10分おきに10回に分けて加えた。反応液を氷冷し、2N塩酸で酸性にした後ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、結晶を濾過することにより N1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-2-メトキシ-5-[(2-メチレン-4-オキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]フェニルアセトアミド80mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.99 (dd, J=10.0, 14.0Hz, 1H) 3.27 (m, 1H) 3.65 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.81 (m, 1H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.08-7.11 (m, 2H) 7.22 (m, 1H) 7.47 (m, 1H) 7.89 (m, 1H) 9.84 (s, 1H)

#### 実施例209

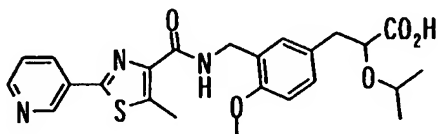
##### 製造例209a)



製造例203と同様の方法により5-メチル-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.67 (s, 3H) 7.54 (dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H) 8.31 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.70 (d, J=4.0Hz, 1H) 9.51 (s, 1H)

##### 実施例209b)



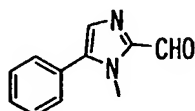
実施例19d) e)と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-yl)]カルボニルアミノ)メチル]フェニルプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.01 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.11 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.66 (s, 3H) 2.8

7 (dd,  $J=7.0, 14.0$  Hz, 1H) 2.99 (dd,  $J=4.5, 14.0$  Hz, 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0$  Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.06 (dd,  $J=4.5, 7.0$  Hz, 1H) 4.52 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H) 6.59 (bs, 1H) 6.78 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.09–7.26 (m, 2H) 7.40 (m, 1H) 7.60 (m, 1H) 8.56 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H)

### 実施例210

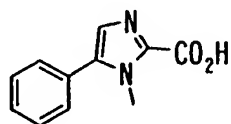
#### 製造例210a)



1-メチル-3-フェニルイミダゾール3.7gをテトラヒドロフランに溶解し、 $-50^{\circ}\text{C}$ で冷却下n-ブチルリチウム (1.5mol/lヘキサン溶液) 18.7mlを滴下した。反応温度を $-20^{\circ}\text{C}$ まで上昇させた後再び $-50^{\circ}\text{C}$ に冷却した。N,N-ジメチルホルムアミド3.6mlを加えた後冷却装置をはずし、反応温度を室温まで上昇させた。反応液に塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)、1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾールカルボキシアリド1.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.98 (s, 3H) 7.28 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7.40 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H) 8.82 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H) 8.10 (s, 1H) 9.75 (s, 1H)

#### 製造例210b)

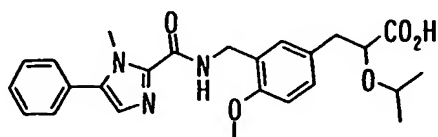


1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾールカルボキシアリド1 gを15mlのジメチルスルホキシドに溶解し、リン酸水素カリウム (1mol/l) 3mlを加えた。亜塩素酸ナトリウム1.5gの水溶液を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘ

キサン:酢酸エチル=3:1→1:4→酢酸エチル:メタノール=3:1)、1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾールカルボン酸90mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.00 (s, 3H) 7.26 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.42 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.75 (s, 1H) 8.82 (d, J=8.0Hz, 2H)

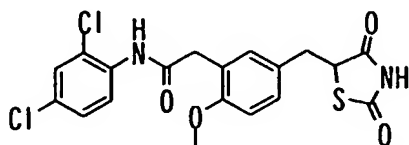
実施例210c)



実施例19d) e) と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾリル)カルボニル)アミノエチル]フェニル]プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.84 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 2.97 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.48 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.03 (s, 3H) 4.52 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.06 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.16 (m, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.31 (t, J=7.5Hz, 2H) 7.68 (d, J=7.5Hz, 2H)

実施例211

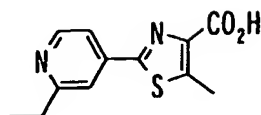


実施例28a) -c), 208a), b) と同様の方法により、N1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-2-メトキシ-5-[(2-メチレン-4-オキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]フェニルアセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.00 (dd, J=10.0, 14.0Hz, 1H) 3.32 (m, 1H) 3.65 (s, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.82 (dd, J=4.5, 10.0Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.11 (m, 2H) 7.38 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H) 7.64 (d, J=2.5Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 9.42 (s, 1H)

実施例212

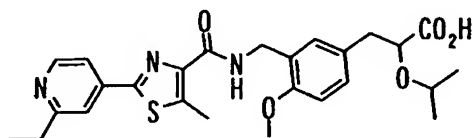
## 製造例212a)



製造例203と同様の方法により2-(2-エチル-4-ピリジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.23 (t, J=8.0Hz, 3H) 2.69 (s, 3H) 2.83 (q, J=8.0Hz, 2H) 7.70 (d, J=6.0Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.60 (d, J=6.0Hz, 1H)

## 実施例212b)

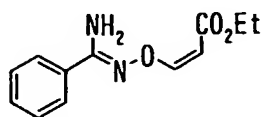


実施例19d) e)と同様の方法により 3-3-[(2-(2-エチル-4-ピリジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.37 (d, J=7.5Hz, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.94 (m, 3H) 3.06 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.61 (sept, J=6.0 Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.59 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.55 (bs, 1H) 6.84 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.63 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.62 (d, J=5.0Hz, 1H)

## 実施例213

## 製造例213a)

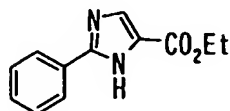


ベンズアミドキシム6.7gとエチルプロピオレート5mlをメタノールに溶解し、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)、エチル (Z)-3-((Z)-1-アミノ-1-フェ

ニルメチリデン]アミノオキシ)-2-プロペノエート4.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (t, J=8.0Hz, 3H) 4.17 (q, J=8.0Hz, 2H) 4.90 (d, J=6.0Hz, 1H) 5.25 (bs, 2H) 7.38 (d, J=6.0Hz, 1H) 7.40-7.50 (m, 3H) 7.65 (m, 2H)

製造例213b)

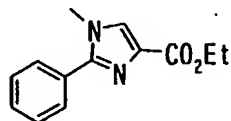


(Z)-3-([ (Z)-1-アミノ-1-フェニルメチリデン]アミノオキシ)-2-プロペノエート4.5gをジフェニルエーテル30mlに溶解し、200℃で5時間加熱した。反応混合物にヘキサンを加え、固体を濾過した。その固体を残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しヘキサン:酢酸エチル=1:1→ジクロロメタン:メタノール=50:1)、エチル 2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート3.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (t, J=8.0Hz, 3H) 4.38 (q, J=8.0Hz, 2H) 7.43 (m, 3H) 7.78 (s, 1H) 7.90 (m, 2H)

製造例213c)

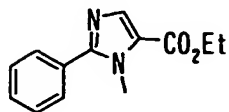
エチル 2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート3.5gをN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷下水素化ナトリウム0.71gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、ヨウ化メチル1.5mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン:酢酸エチル=8:1でエチル 1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボキシレート0.6gを、ヘキサン:酢酸エチル=1:1でエチル 1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート2.2gを得た。



エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボキシレート



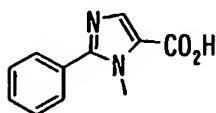
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.94 (s, 3H) 4.34 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.46 (m, 3H) 7.60 (m, 2H) 7.83 (s, 1H)



エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.77 (s, 3H) 4.39 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.45 (m, 3H) 7.64 (m, 2H) 7.68 (s, 1H)

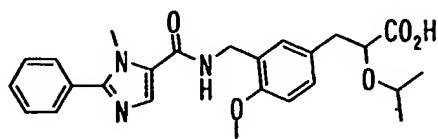
製造例213d)



エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート2.2gをエタノール20mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液2mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチル、テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボン酸1.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (s, 3H) 7.52 (m, 3H) 7.71 (m, 2H) 8.06 (s, 1H)

実施例213e)



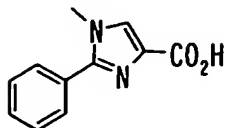
実施例19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾリル)カルボニル]アミノエチル]フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.66 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.79 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.41 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 3.91 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.37 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.87 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H)

=8.0Hz, 1H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.46-7.53 (m, 3H) 7.72 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.13 (bs, 1H)

#### 実施例214

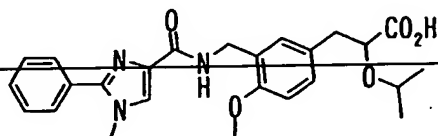
##### 製造例214a)



エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボキシレート0.6gをエタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液1mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボン酸0.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.86 (s, 3H) 7.52 (m, 3H) 7.68 (m, 2H) 7.83 (s, 1H)

##### 実施例214b)

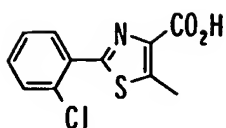


実施例19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾリル) カルボニル] アミノエチル] フェニル] プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.84 (d, J=6.0Hz, 3H) 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.70 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 2.84 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.44 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.96 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.40 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.11 (m, 2H) 7.56-7.64 (m, 3H) 7.70-7.76 (m, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.97 (bs, 1H)

#### 実施例215

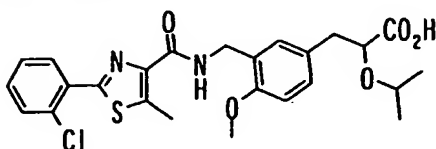
##### 製造例215a)



製造例203と同様の方法で2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.68 (s, 3H) 7.48-7.55 (m, 2H) 7.65 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.24 (d,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 13.50 (bs, 1H)

実施例215b)

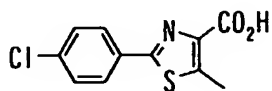


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.74 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.13 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.35-7.38 (m, 2H) 7.48-7.51 (m, 1H) 8.23-8.26 (m, 1H)

実施例216

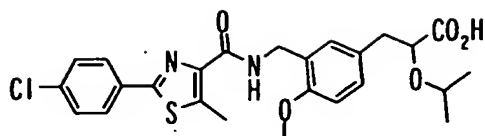
製造例216a)



製造例203と同様の方法で2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.66 (s, 3H) 7.56 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例216b)

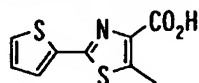


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.70 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.90 (s, 3H) 4.13 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.52 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.41 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例217

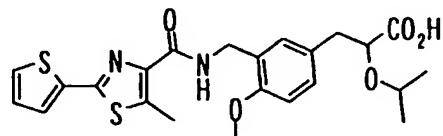
##### 製造例217a)



製造例203と同様の方法で5-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.60 (s, 3H) 7.08 (dd,  $J=4.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H) 38 (bs, 1H)

##### 実施例217b)



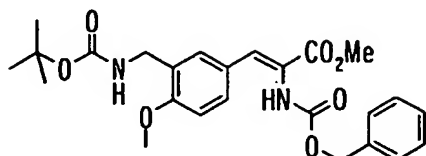
実施例38と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニルプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.67 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89

(s, 3H) 4.11 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.57 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=4.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.43 (dd,  $J=1.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (dd,  $J=1.0, 4.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例218

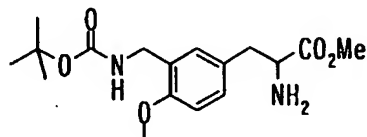
#### 製造例218a)



(±)-Z- $\alpha$ -ホスホノグリシントリメチルエステル20.6gをジクロロメタン200mlに溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン8.9mlを加えた。反応液を室温で15分間攪拌した後tert-ブチル-N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメートをジクロロメタン50mlに溶解して加え、室温で16時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)、メチル (Z)-2-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロペノエート21gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H) 3.80 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.25 (s, 2H) 4.90 (bs, 1H) 5.13 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.35 (m, 5H) 7.42 (m, 1H) 7.49 (m, 1H)

#### 製造例218b)



メチル (Z)-2-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロペノエート5gをメタノールに溶解し、10%パラジウム炭素0.7gを加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。反応

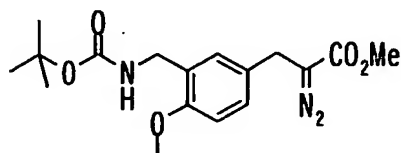
液を濾過し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって(酢酸エチル) メチル 2-アミノ-3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパノエート3.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (s, 9H) 2.80 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H)

3.69 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.72 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H)

5.00 (bs, 1H) 6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (m, 2H)

製造例218c)

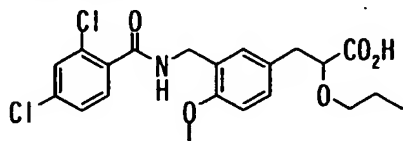


メチル 2-アミノ-3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパノエート3.4gをクロロホルム30mlに溶解し、酢酸1.7mlと亜硝酸イソアミル1.35mlを加え、60℃で20分間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)、1-[1-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-1-ジアジン-1イウム 2.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (s, 9H) 3.78 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

5.00 (bs, 1H) 6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (m, 2H)

実施例218d)



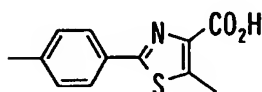
1-[1-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-1-ジアジン-1イウム 2gをn-プロパノール30mlに溶解し、酢酸ロジウム(II) 25mgを加えた。室温で1時間攪拌した後減圧下濃縮し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)。得られたものを実施例38と同様の方法で処理することにより、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロポキシプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87 (d, J=8.0Hz, 3H) 1.58 (q, J=8.0Hz, 2H) 2.97 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.09 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.38 (m, 1H) 3.52 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.07 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.60 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.82 (m, 2H) 7.16 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.30 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H)

### 実施例219

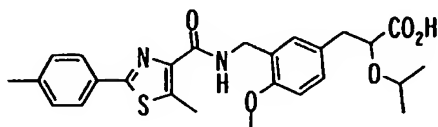
#### 製造例219a)



製造例203と同様の方法で2-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.40 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.85 (d, J=8.0Hz, 2H)

#### 実施例219b)



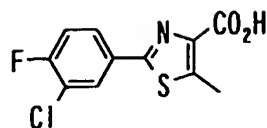
実施例38と同様の方法により3-(3-([(2-(4-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.70 (s, 3H) 2.93 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.60 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.13 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.58 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.84 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.16 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.24 (d,

J=8.0Hz, 2H) 7.81 (d, J=8.0Hz, 2H)

### 実施例220

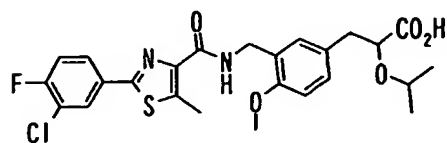
#### 製造例220a)



製造例203と同様の方法で2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.80 (s, 3H) 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.84 (m, 1H) 8.09 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

#### 実施例220b)

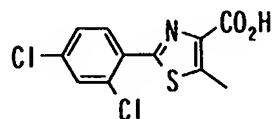


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(3-クロロ4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.70 (s, 3H) 2.94 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.61 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.13 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.58 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.52 (bs, 1H) 6.84 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.17 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.21-7.23 (m, 2H) 7.76-7.80 (m, 1H) 8.02 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

### 実施例221

#### 製造例221a)



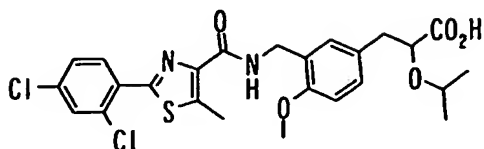
製造例203と同様の方法で2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール



-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.67 (s, 3H) 7.60 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.86 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)  
8.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例221b)

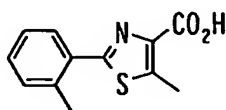


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.72 (s, 3H) 2.94 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.13 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.52 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例222

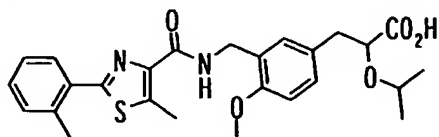
製造例222a)



製造例203と同様の方法で2-(2-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.61 (s, 3H) 2.82 (s, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H) 7.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)  
7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例222b)

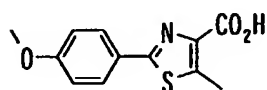


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(2-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.57 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.94 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.51 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26-7.38 (m, 3H) 7.70 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例223

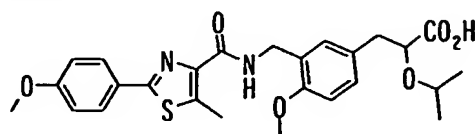
#### 製造例223a)



製造例203と同様の方法で2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.63 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例223b)

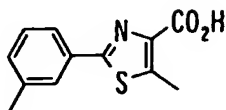


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.69 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例224

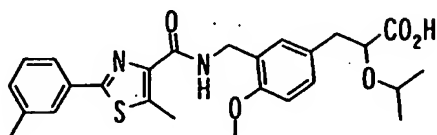
## 製造例224a)



製造例203と同様の方法で2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.42 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 7.32 (m, 2H) 7.76 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.82 (d, J=2.0Hz, 1H)

## 実施例224b)

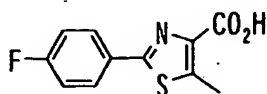


実施例38と同様の方法により3-3-([(2-(3メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.41 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.93 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.60 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.58 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.84 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.17 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.25-7.34 (m, 2H) 7.70 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.76 (bs, 1H)

実施例225

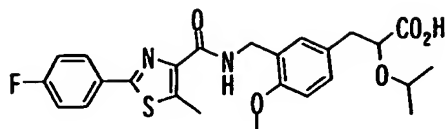
## 製造例225a)



製造例203と同様の方法で2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.85 (s, 3H) 7.16 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.87 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例225b)

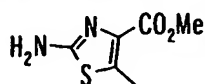


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$\text{MSm/e}$  (ESI) ( $\text{MH}^+$ ) 487

### 実施例226

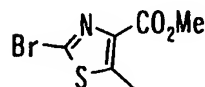
製造例226a)



ジクロロ酢酸メチル20gとアセトアルデヒド8gを無水ジエチルエーテル50mlに溶解し、氷冷下28%ナトリウムメチラート25gを滴下した。反応液を氷冷下で2時間攪拌した後水、飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール60mlに溶解し、チオ尿素5.5gを加え、4時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水、アンモニア水を加えてpH9にして、ジクロロメタンを加え抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（ヘキサン：酢酸エチル=4:1→1:1）、メチル 2-アミノ-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート2.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 5.02 (bs, 2H)

製造例226b)

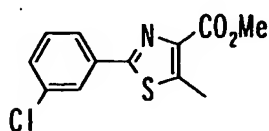


メチル 2-アミノ-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート2.8gをメタノ

ール30mlと臭化水素酸7mlに溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム1.2gの水溶液を滴下した。反応液を30分間氷冷下攪拌したのち、あらかじめ60℃に加熱しておいた臭化第一銅1.3gの臭化水素酸7ml溶液中に加え、60℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することによりメチル 2-プロモ-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート 0.47gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.74 (s, 3H) 3.93 (s, 3H)

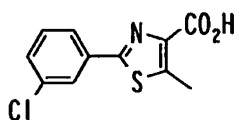
製造例226c)



メチル 2-プロモ-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート0.3gと3-クロロフェニルボロン酸0.2gをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.15gと炭酸カリウム0.7gを加えた。反応液を窒素雰囲気下4時間加熱還流した。反応液を冷却し、セライト濾過した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート0.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.83 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 7.38 (m, 2H) 7.77 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.94 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

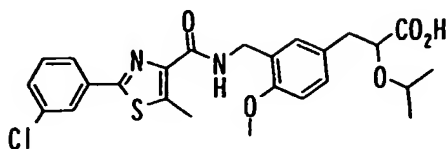
製造例226d)



メチル 2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート0.2gをメタノール10mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム溶液1mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸0.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.73 (s, 3H) 7.55 (m, 2H) 7.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)  
7.93 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例226e)

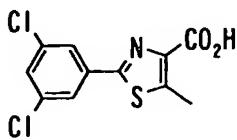


実施例38と同様の方法により3-3-([(2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 503 ( $\text{MH}^+$ )

実施例227

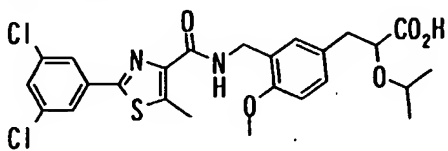
製造例227a)



製造例226と同様の方法により2-(3-5-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.74 (s, 3H) 8.75 (s, 1H) 8.90 (s, 2H)

実施例227b)

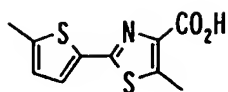


実施例38と同様の方法により3-3-([(2-(3-5-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 537 ( $\text{MH}^+$ )

実施例228

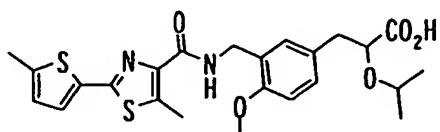
製造例228a)



製造例226と同様の方法により5-メチル-2- (5-メチル-2-チエニル) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.53 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 6.74 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例228b)

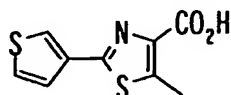


実施例38と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[5-メチル-2-(5-メチル-2-チエニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパン酸を得た。

$\text{MSm/e}$  (ESI) 489 ( $\text{MH}^+$ )

実施例229

製造例229a)

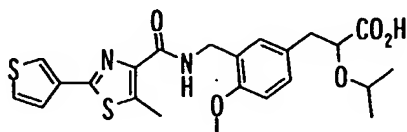


製造例226と同様の方法により5-メチル-2- (3-チエニル) -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.84 (s, 3H) 7.41 (dd,  $J=1.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.50 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H)

7.81 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例229b)



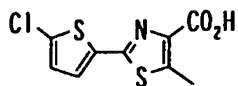
実施例38と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[5-メチル-2-(3-チエニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロ

パン酸を得た。

MS<sub>m/e</sub> (ESI) 475 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例230

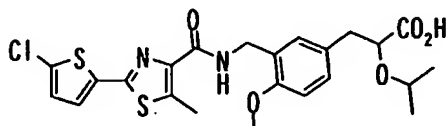
#### 製造例230a)



製造例226と同様の方法により2-(5-クロロ-2-チエニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.83 (s, 3H) 6.92 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.24 (d, J=5.0Hz, 1H)

#### 実施例230b)

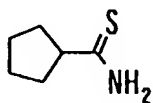


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(5-クロロ-2-チエニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MS<sub>m/e</sub> (ESI) 509 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例231

#### 製造例231a)

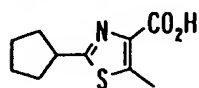


1-シクロペンタンカルボキサミド2gをテトラヒドロフランに溶解し、ローソン試薬4.3gを加えて室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-シクロペンタンカルボチオアミド1.8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.64 (m, 2H) 1.78-1.94 (m, 4H) 2.00 (m, 2H) 2.95 (qui, J=6.0Hz, 1H) 6.86 (bs, 1H) 7.50 (bs, 1H)



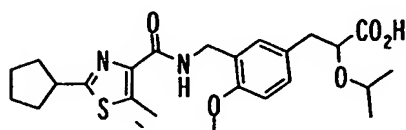
## 製造例231b)



エチル2-クロロアセト酢酸と1-シクロペンタンカルボチオアミドを原料として製造例203と同様の方法で処理することにより2-シクロペンチル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.70-1.88 (m, 6H) 2.20 (m, 2H) 2.72 (s, 3H) 3.42 (qui, J=6.0Hz, 1H)

## 実施例231c)

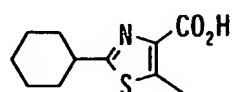


実施例38と同様の方法により3-[[3-[[2-シクロペンチル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例232

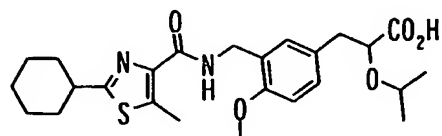
## 製造例232a)



製造例231と同様の方法により2-シクロヘキシル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.55 (m, 5H) 1.75 (m, 1H) 1.86 (m, 2H) 2.13 (m, 2H) 2.72 (s, 3H) 2.96 (qui, J=6.0Hz, 1H)

## 実施例232b)

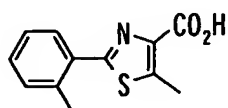


実施例38と同様の方法により3-[3-[(2-シクロヘキシル-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) (MH<sup>+</sup>) 475

### 実施例233

製造例233a)

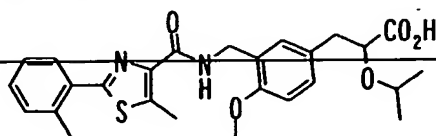


製造例231と同様の方法により2-(2-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.61 (s, 3H) 2.82 (s, 3H) 7.30 (m, 2H) 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H)

7.80 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

実施例233b)

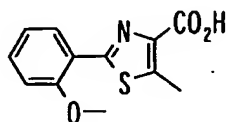


実施例38と同様の方法により3-[3-[(2-(2-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例234

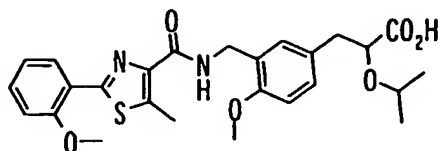
製造例234a)



製造例231と同様の方法により2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.66 (s, 3H) 4.02 (s, 3H) 7.10 (t, J=8.0Hz, 1H)  
7.25 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.28 (d, J=8.0Hz, 1H)

実施例234b)

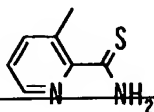


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MS<sub>m/e</sub> (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)

実施例235

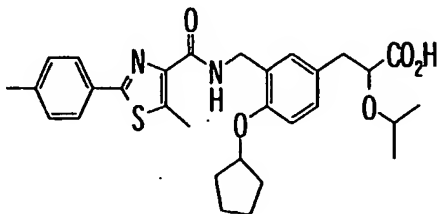
製造例235a)



2-シアノ-3-メチルピリジン2gをピリジン30ml、トリエチルアミン12mlに溶解し、硫化水素ガスを2時間バブリングした。反応液を封管中50℃で2時間攪拌した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、3-メチル-2-ピリジンカルボチオアミド2.6gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.76 (s, 3H) 7.28 (m, 1H) 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.37 (d, J=4.0Hz, 1H)

製造例235b)

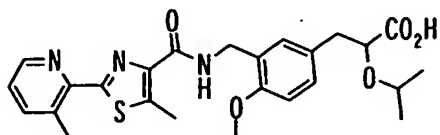


エチル2-クロロアセト酢酸と3-メチル-2-ピリジンカルボチオアミドを原料とし

て製造例203と同様の方法で処理することにより5-メチル-2-(3-メチル-2-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.66 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 7.42 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.44 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例235c)

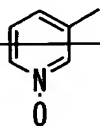


実施例38と同様の方法により 3-3-[[2-(3-メチル-2-ピリジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS $m/e$  (ESI) 484 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例236

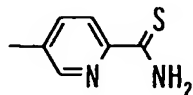
製造例236a)



3-ピコリン2gをジクロロメタン30mlに溶解し、*m*-クロロ過安息香酸5.6gを加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:メタノール =4:1)、3-ピリジンN-オキシド2.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (s, 3H) 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.07 (m, 2H)

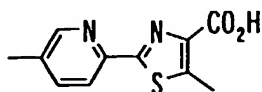
製造例236b)



3-ピリジンN-オキシド2.4gをアセトニトリル30mlに溶解し、トリメチルシリルシ

アニド3.5mlとジメチルカルバモイルクロリド2.4mlを加え、2時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。成績体を製造例235a)に従って処理し、5-メチル-2-ピリジんカルボチオアミド0.2gを得た。

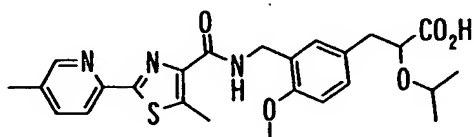
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.41 (s, 3H) 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.34 (bs, 1H) 8.60 (d, J=8.0Hz, 1H)  
製造例236c)



2-クロロアセト酢酸と5-メチル-2-ピリジんカルボチオアミドを原料として製造例203と同様の方法で処理することにより2-[(5-エチル-2-ピリジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.35 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 7.78 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.48 (d, J=2.0Hz, 1H)

実施例236d)

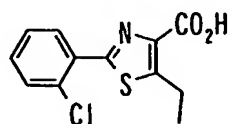


実施例38と同様の方法により 3-3-[[2-[(5-メチル-2-ピリジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>)

実施例237

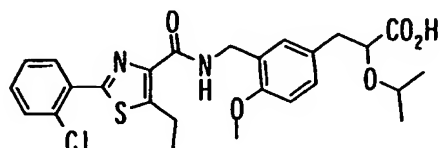
製造例237a)



製造例203と同様の方法により2-(2-クロロフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.24 (q,  $H=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.40 (m, 2H) 7.52 (m, 1H) 8.35 (m, 1H)

実施例237b)

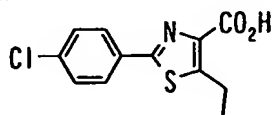


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$\text{MSm/e}$  (ESI) 517 ( $\text{MH}^+$ )

実施例238

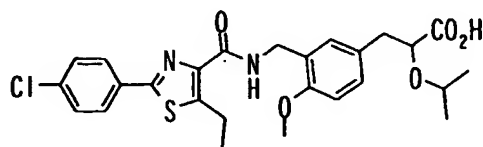
製造例238a)



製造例203と同様の方法により2-(4-クロロフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.08 (q,  $H=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.00 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例238b)



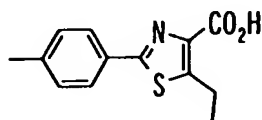
実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-5-エチル-1,3-チア

ゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 517 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例239

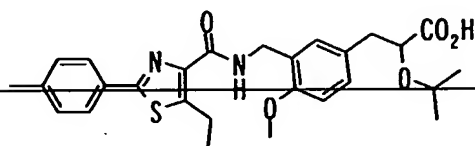
#### 製造例239a)



製造例203と同様の方法により2-(4-メチルフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.23 (t, J=8.0Hz, 3H) 2.35 (s, 3H) 3.07 (q, H=8.0Hz, 2H) 7.30 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.86 (d, J=8.0Hz, 2H)

#### 実施例239b)

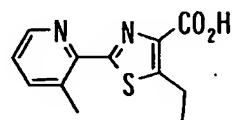


実施例38と同様の方法により3-3-[(2-(4-メチルフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例240

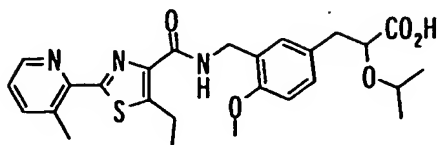
#### 製造例240a)



製造例235と同様の方法により5-エチル-2-(3-メチル-2-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.27 (t, J=8.0Hz, 3H) 2.74 (s, 3H) 3.10 (q, H=8.0Hz, 2H) 7.42 (dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.48 (d, J=4.0Hz, 1H)

実施例240b)

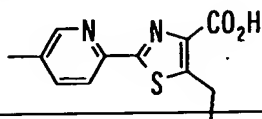


実施例38と同様の方法により 3-3-[(2-(3-メチル-2-ピリジル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸 を得た。

MS<sub>m/e</sub> (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)

実施例241

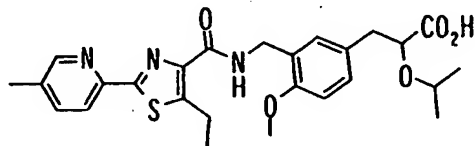
製造例241a)



製造例236a-c)と同様の方法により2-(5-メチル-2-ピリジル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.24 (t, J=8.0Hz, 3H) 2.35 (s, 3H) 3.09 (q, H=8.0Hz, 2H) 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.49 (s, 1H)

実施例241b)

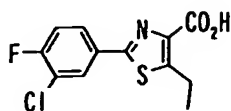


実施例38と同様の方法により 3-3-[(2-(5-メチル-2-ピリジル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸 を得た。



MS<sub>m</sub>/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)実施例242

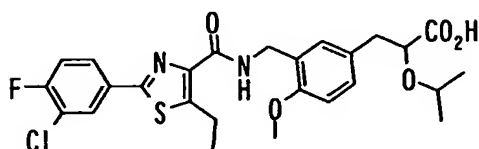
## 製造例242a)



製造例203と同様の方法により2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.35 (t, J=8.0Hz, 3H) 3.20 (q, H=8.0Hz, 2H) 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.83 (m, 1H) 8.10 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

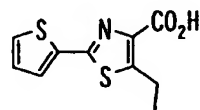
## 実施例242b)



実施例38と同様の方法により3-3-[[2-(3-クロロ4-フルオロフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MS<sub>m</sub>/e (ESI) 535 (MH<sup>+</sup>)実施例243

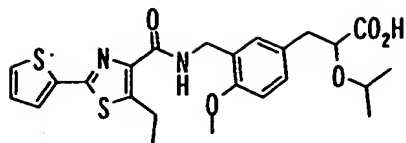
## 製造例243a)



製造例203と同様の方法で5-エチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33 (t, J=8.0Hz, 3H) 3.18 (q, H=8.0Hz, 2H) 7.10 (dd, J=4.0, 5.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=4.0Hz, 1H) 7.60 (d, J=5.0Hz, 1H)

## 実施例243b)

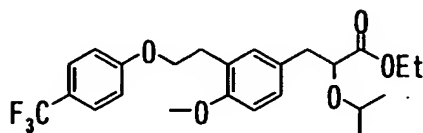


実施例38と同様の方法により2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(15-エチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニルプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) 489 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例244

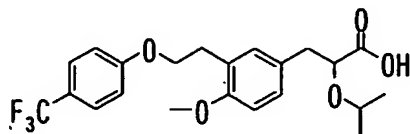
## 実施例244a)



4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンズアルデヒドを用いて、製造例1a)に続き、製造例1b)と同様の方法により、エチル2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルフェニル)プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.79 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.08 (t, J=7.6Hz, 2H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.15-4.20 (m, 4H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.8Hz, 2H)

## 実施例244b)



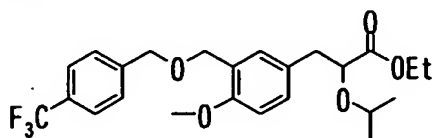
エチル2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルフェニル)プロパノエートを実施例1e)と同様に処理し、2-イソプロポ

キシ-3-(4-メトキシ-3-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルフェニル)プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.89 (dd, J=7.6, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.09 (t, J=7.6Hz, 2H) 3.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.0, 7.6Hz, 1H) 4.17 (t, J=7.6Hz, 2H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.8Hz, 2H)

### 实施例245

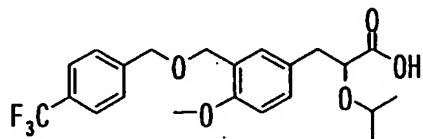
**实施例245a)**



4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)ベンズアルデヒドを用いて、製造例1a)に続き、製造例1b)と同様の方法で、エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)フェニル]プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.79 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.15-4.20 (m, 2H) 4.58 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.16 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.28 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H)

**实施例245b)**

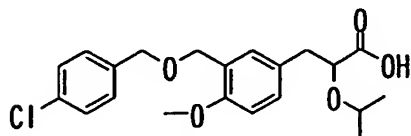


エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)フェニル]プロパノエートを実施例1e)と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)フ

エニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.09 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.50 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例246

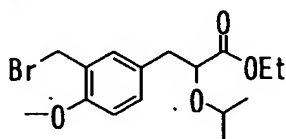


水素化ナトリウム40mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、氷冷下エチル3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート0.51gのテトラヒドロフラン溶液(1ml)および4-クロロベンジルブロミド0.25mgをこの順に加え、室温で15時間攪拌した。反応液を氷冷した後、1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より0.19gを得た。得られた0.19gを実施例1e)と同様に処理し、3-(3-[(4-クロロメチル)オキシ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸 0.17 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.09 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (s, 2H) 4.60 (s, 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.27 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (s, 4H)

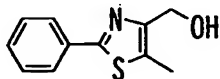
#### 実施例247

製造例247a)



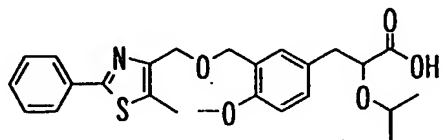
エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 2.2g をジメトキシエタン 15ml に溶解し、氷冷下で三臭化リン 1.2ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画よりエチル 3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 2.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=5.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.11-4.21 (m, 2H) 4.53 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (s, 1H) (製造例 247b)



水素化リチウムアルミニウム 87mg をテトラヒドロフラン 7.5ml に溶解し、氷冷下 0.50g のエチル 5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレートのテトラヒドロフラン溶液 (2.5ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水および 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より (5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル) メタノール 0.42g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (s, 3H) 4.82 (s, 2H) 7.50-7.53 (m, 3H) 7.88-7.91 (m, 2H) (実施例 247c)



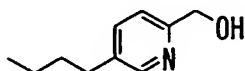
水素化ナトリウム 24mg をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、氷冷下 3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 0.19g のテトラヒ

ドロフラン溶液 (1ml) および (5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) メタノール 0.12mg のテトラヒドロフラン溶液 (1ml) をこの順に加え、室温で15時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷した後、1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、2-イソプロポキシ-3-[(4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] メチルフェニル) プロパン酸] 0.13gを得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例248

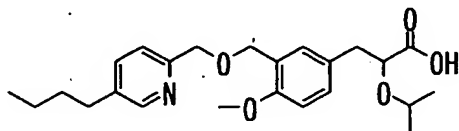
##### 製造例248a)



フサル酸を用い、製造例247b) と同様の方法で、(5-ブチル-2-ピリジル) メタノールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.31-1.40 (m, 2H) 1.56-1.65 (m, 2H) 2.63 (t, J=8.0Hz, 2H) 4.73 (s, 2H) 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.39 (s, 1H)

##### 実施例248b)

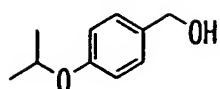


(5-ブチル-2-ピリジル) メタノールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247) と同様の方法で、3-[3-[(5-ブチル-2-ピリジル) メトキシ] メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 416 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例249

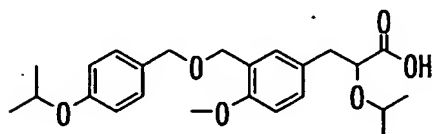
##### 製造例249a)



4-イソプロポキシ安息香酸を用い、製造例247b)と同様の方法で、(4-イソプロポキシフェニル)メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 4.55 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.62 (s, 2H) 6.87 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.22 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

実施例249b)

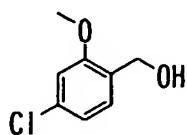


(4-イソプロポキシフェニル)メタノールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエードを用い、実施例247)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(3-[(4-イソプロポキシベンジル)オキシ]メチル-4-メトキシ)プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例250

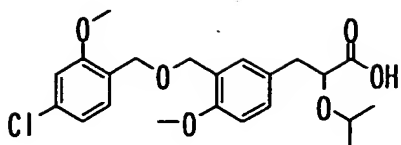
製造例250a)



4-クロロ-2-メトキシ安息香酸を用い、製造例247b)と同様の方法で、(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.83 (s, 3H) 4.62 (s, 2H) 6.85 (s, 1H) 6.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例250b)

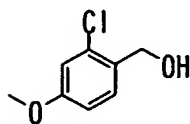


(4-クロロ-2-メトキシフェニル) メタノールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、3-[3-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル)オキシ]メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例251

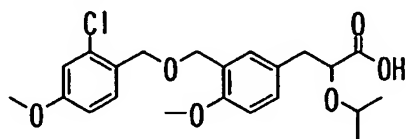
##### 製造例251a)



2-クロロ-4-メトキシ安息香酸を用い、製造例247b)と同様の方法で、(2-クロロ-4-メトキシフェニル) メタノールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.80 (s, 3H) 4.70 (s, 2H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.95 (s, 1H) 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H)

##### 実施例251b)



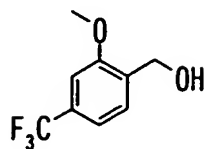
(2-クロロ-4-メトキシフェニル) メタノールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-メトキシベンジル)オキシ]メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例252



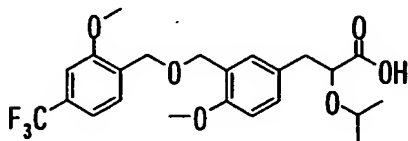
## 製造例252a)



2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、製造例247b)と同様の方法で、[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.92 (s, 3H) 4.72 (s, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H)

## 実施例252b)

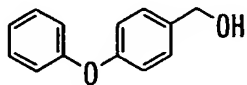


(2-クロロ-4-メトキシフェニル)メタノールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、3-[3-([2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 457 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例253

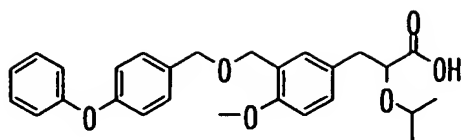
## 製造例253a)



4-フェノキシ安息香酸を用い、製造例247b)と同様の方法で、(4-フェノキシフェニル)メタノールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.72 (s, 2H) 7.00-7.02 (m, 4H) 7.12 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.30-7.38 (m, 4H)

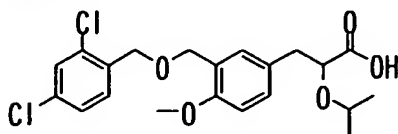
## 実施例253b)



(4-フェノキシフェニル) メタノールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-フェノキシベンジル) オキシ]メチルフェニル)プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>)

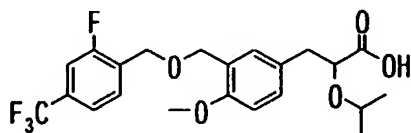
#### 実施例254



2,4-ジクロロベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、3-(3-[(2,4-ジクロロベンジル) オキシ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>)

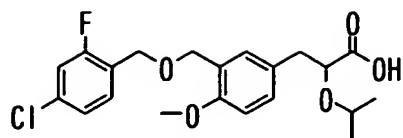
#### 実施例255



2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル) オキシメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 445 (MH<sup>+</sup>)

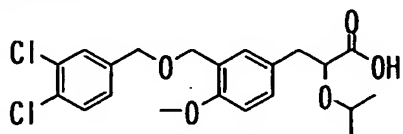
#### 実施例256



4-クロロ-2-フルオロベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、3-[3-[(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ]メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 411 (MH<sup>+</sup>)

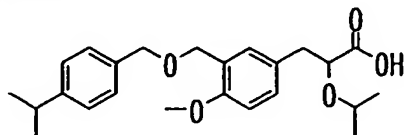
#### 実施例257



3,4-ジクロロベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、3-[3-[(3,4-ジクロロベンジル)オキシ]メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>)

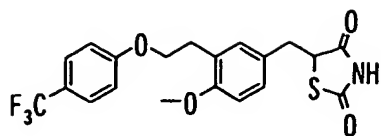
#### 実施例258



4-イソプロピルベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例247)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[3-[(4-イソプロピルベンジル)オキシ]メチル-4-メトキシフェニル]プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>)

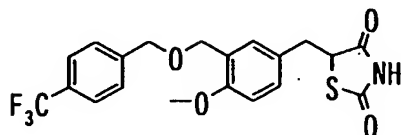
#### 実施例259



4-メトキシ-3-([2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンズアルデヒドおよび2,4-チアゾリジンジオンを用い、製造例27c)に続き実施例29)と同様の方法で、5-[4-メトキシ-3-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルベンジル]-1,3-チアゾラン-2,4-ジオンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.09 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.10 (dd,  $J=9.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.45 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 4.17 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) 4.49 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.08-7.10 (m, 2H) 7.52 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 8.37 (brs, 1H)

#### 実施例260

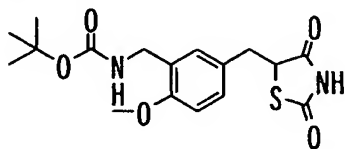


4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル]ベンズアルデヒドおよび2,4-チアゾリジンジオンを用い、製造例27c)に続き実施例29)と同様の方法で、5-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル]ベンジル]-1,3-チアゾラン-2,4-ジオンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.11 (dd,  $J=10.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.47 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.51 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (s, 2H) 4.66 (s, 2H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24-7.28 (m, 1H) 7.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.10 (brs, 1H)

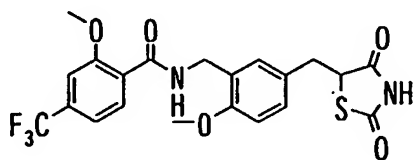
#### 実施例261

##### 製造例261a)



tert-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメート7.7gおよび2,4-チアゾリジンジオン3.4gをトルエン100mlに溶解し、ピペリジン0.28gおよび酢酸0.24gを加え、ディーンスターク装置を付して3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄した後、減圧下乾燥し、tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメートを得た。次いで得られたtert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメートをジメチルホルムアミド80mlに溶解し、10%パラジウム炭素8.0gを加え、50度、15kg/cm<sup>2</sup>に水素加圧下で20時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメート8.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45 (s, 9H) 3.11 (dd, J=9.2, 14.0Hz, 1H) 3.42 (dd, J=3.6, 14.0Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.26 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.50 (dd, J=3.6, 9.2Hz, 1H) 5.00-5.08 (m, 1H) 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.09-7.13 (m, 2H) 8.28-8.33 (m, 1H)  
実施例261b)

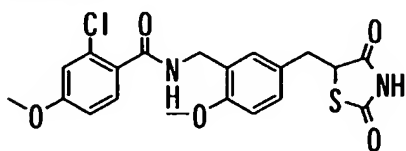


tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメート8.2gに4M HCl-dioxane 40mlを加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮した後、減圧下乾燥し、tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩6.0gを得た。次いで得られたtert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩0.20gおよび2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸0.15gをジメチルホルムアミド2.5mlに溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル0.11ml

1、トリエチルアミン0.10mlを加えた。室温で16時間攪拌した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画よりN1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 0.18gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.79 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.64 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

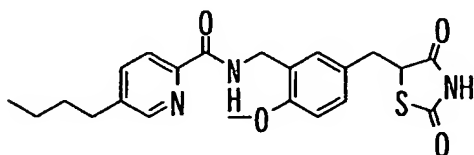
#### 実施例262



2-クロロ-4-メトキシ安息香酸およびtert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例261)と同様の方法で、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2-クロロ-4-メトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.79 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.94-6.96 (m, 1H) 7.06 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.64 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

#### 実施例263

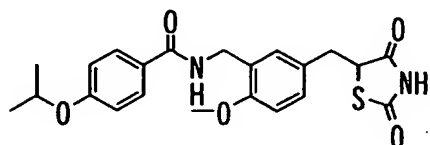


フサル酸およびtert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]

ル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例261)と同様の方法で、N2-5-[ (2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-5-ブチル-2-ピリジンカルボキシアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.25-1.33 (m, 2H) 1.53-1.60 (m, 2H) 2.67 (t, J=8.0Hz, 2H) 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.77 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.03 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.10 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.81 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.49 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.89 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

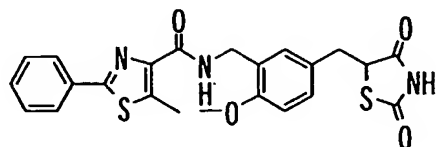
#### 実施例264



4-イソプロポキシ安息香酸およびtert-ブチル N-5-[ (2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例261)と同様の方法で、N1-5-[ (2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-イソプロポキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.26 (d, J=6.0Hz, 6H) 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.69 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.79 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.95 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.63 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

#### 実施例265



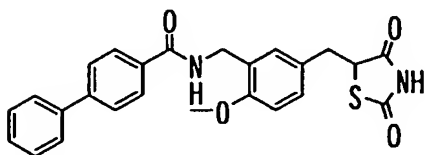
5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸およびtert-ブチル N-5-[ (2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸

塩を用い、実施例261)と同様の方法で、N4-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 2.61 (s, 3H) 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.37 (m, 2H) 4.77 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.46-7.52 (m, 3H) 7.90-7.95 (m, 2H) 8.61 (m, 1H) 12.02 (brs, 1H)

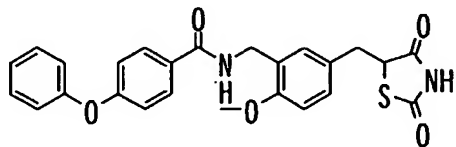
#### 実施例266



4-フェニル安息香酸およびtert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例261)と同様の方法で、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-フェニルベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.77 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.39 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.48 (t, J=7.6Hz, 2H) 7.72 (d, J=7.6Hz, 2H) 7.76 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.99 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.87 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

#### 実施例267



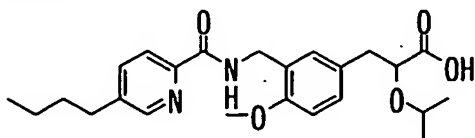
4-フェノキシ安息香酸およびtert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例261)と同様の方



法で、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-フェノキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.77 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.05-7.10 (m, 4H) 7.20 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.43 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.92 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

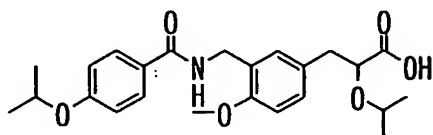
#### 実施例268



フサル酸およびエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)に続き実施例19e)と同様の方法で、3-[(5-ブチル-2-ピリジル)カルボニル]アミノメチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.12 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.31-1.40 (m, 2H) 1.56-1.65 (m, 2H) 2.66 (t, J=8.0Hz, 2H) 2.88 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.53 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.08 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.63 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.12 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.63 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.35 (d, J=1.6Hz, 1H)

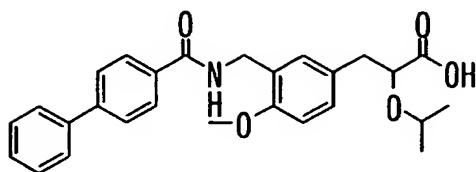
#### 実施例269



4-イソプロポキシ安息香酸およびエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)に続き実施例19e)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(3-[(4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.34 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 2.90 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.59-4.61 (m, 1H) 6.55-6.61 (m, 1H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.87 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.13 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

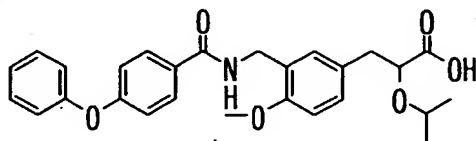
#### 実施例270



4-フェニル安息香酸およびエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)に続き実施例19e)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]メチルフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.88 (s, 3H) 4.11 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.63 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.68-6.73 (m, 1H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.35-7.40 (m, 1H) 7.46 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例271

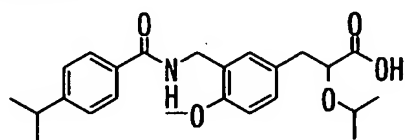


4-フェノキシ安息香酸およびエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)に続き実施例19e)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]

メチルフェニル) プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.60-6.65 (m, 1H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.13-7.18 (m, 2H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

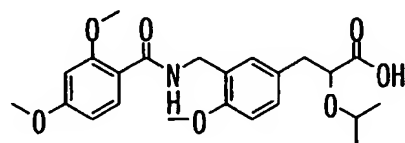
#### 実施例272



4-イソプロピル安息香酸およびエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)に続き実施例19e)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(3-[(4-イソプロピルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 2.90 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.66-6.70 (m, 1H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例273

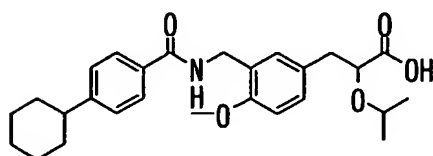


2,4-ジメトキシ安息香酸およびエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)に続き実施例19e)と同様の方法で、3-(3-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパン酸を得た。

ル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.61-4.63 (m, 2H) 6.47 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.59 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.19 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 8.34-8.39 (m, 1H)

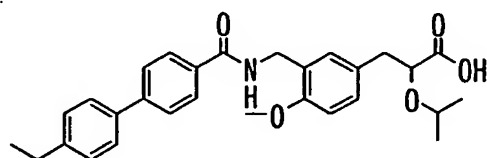
#### 実施例274



4-シクロヘキシル安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-[3-[(4-シクロヘキシルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $\text{MH}^+$ )

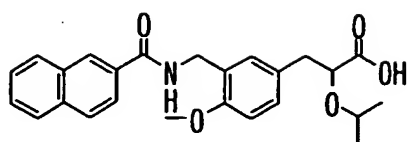
#### 実施例275



4-(4'-エチルフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(4-(4'-エチルフェニル)ベンゾイル)アミノ]メチルフェニル]プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例276

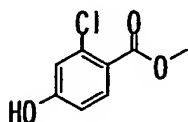


2-ナフタレンカルボン酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(2-ナフチルカルボニル)アミノ]メチルフェニル)プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

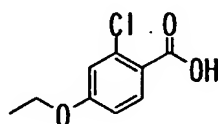
#### 実施例277

##### 製造例277a)



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸1.9gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、ヨウ化メチル1.8gおよび炭酸水素カリウム1.2gを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)溶出分画より2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル1.7gを得た。

##### 製造例277b)

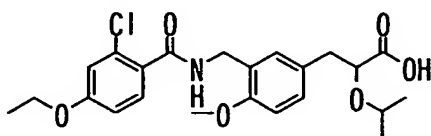


2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル0.25gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、ヨウ化エチル0.23gおよび炭酸カリウム0.21gを加え、で8時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール6mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム3mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応混

合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-クロロ-4-エトキシ安息香酸1.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.10 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.84 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 8.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例277c)

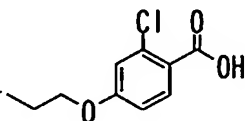


2-クロロ-4-エトキシ安息香酸および3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-エトキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例278

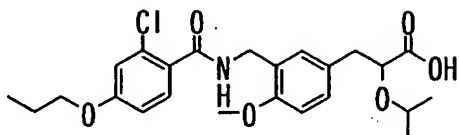
##### 製造例278a)



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヨウ化プロピルを用い、製造例277b)と同様の方法で、2-クロロ-4-プロポキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.80-1.86 (m, 2H) 3.98 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.84 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 8.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

##### 実施例278b)



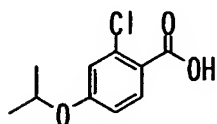
2-クロロ-4-プロポキシ安息香酸および3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]

ノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.76-1.85 (m, 2H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 3.92 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.10 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.80-6.89 (m, 3H) 6.95-7.02 (m, 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例279

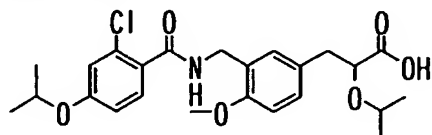
##### 製造例279a)



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヨウ化イソプロピルを用い、製造例277b)と同様の方法で、2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 4.62 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 8.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

##### 実施例279b)

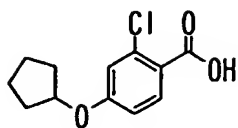


2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸および3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例280

##### 製造例280a)

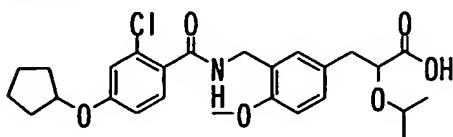


2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび臭化シクロペンチルを製造例277

b)と同様の方法で、2-クロロ-4-シクロペンチルオキシ安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.76-1.98 (m, 8H) 4.78-4.82 (m, 1H) 6.81 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H) 6.99 (d, J=2.8 Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H)

実施例280b)

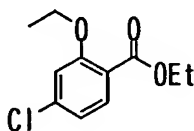


2-クロロ-4-シクロペンチルオキシ安息香酸および3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノ酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03 (d, J=6.0 Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H) 1.72-1.95 (m, 8H) 2.91 (dd, J=8.0, 14.0 Hz, 1H) 3.05 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.56 (sept, J=6.0 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.4, 8.0 Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0 Hz, 2H) 4.74-4.77 (m, 1H) 6.79-6.86 (m, 3H) 6.95-7.01 (m, 1H) 7.14 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H)

実施例281

製造例281a)



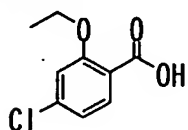
4-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸5.0gをジメチルホルムアミド25mlに溶解し、ヨウ化エチル14.5gおよび炭酸カリウム12gを加え、70℃で8時間攪拌した。反応液を



水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチル3.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.59 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.10 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.33 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.92 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.73 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

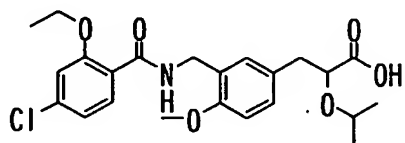
製造例281b)



4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチル0.2gをメタノール5mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム2mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して4-クロロ-2-エトキシ安息香酸0.20gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.33 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 8.13 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例281c)

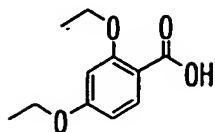


4-クロロ-2-エトキシ安息香酸および3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-[3-[(4-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $\text{MH}^+$ )

実施例282

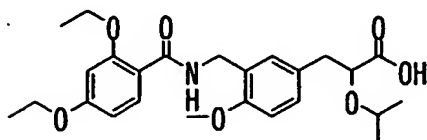
## 製造例282a)



2,4-ジヒドロキシ安息香酸およびヨウ化エチルを製造例281a) に続き、製造例281b) と同様の方法で、2,4-ジエトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.56 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.10 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.28 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.51 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.62 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 8.12 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例282b)

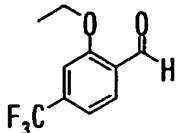


2,4-ジエトキシ安息香酸および3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38) と同様の方法で、3-[3-[(2,4-ジエトキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 460 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例283

## 製造例283a)

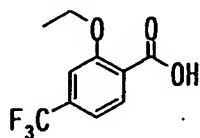


2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド0.80gをジメチルホルムアミド8mlに溶解し、ヨウ化エチル0.78gおよび炭酸カリウム0.69gを加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より、2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 0.60 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.22 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.22 (s, 1H) 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 10.50 (s, 1H)

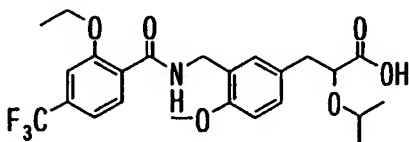
製造例283b)



2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 0.60g をジメチルスルホキシド 5ml とリン酸二水素ナトリウム 67mg 水溶液 (1ml) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム 0.35 g 水溶液 (3ml) を滴下した。室温で 12 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より 2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル) 安息香酸 0.55g を得た。

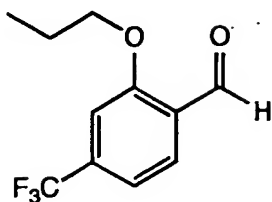
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.40 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.28 (s, 1H) 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例283c)



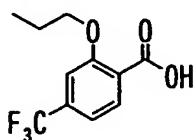
2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル) 安息香酸および 3-[3-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38) と同様の方法で、3-[3-([2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノ酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $\text{MH}^+$ )

**実施例284****製造例284a)**

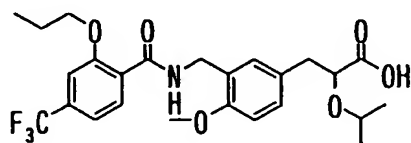
2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドおよびヨウ化プロピルを用い、製造例283a)と同様の方法で、2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.88-1.96 (m, 2H) 4.10 (t, J=7.2Hz, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H) 10.50 (s, 1H)

**製造例284b)**

2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、製造例283b)と同様の方法で、2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.94-2.04 (m, 2H) 4.30 (t, J=7.2Hz, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.30 (d, J=8.0Hz, 1H)

**実施例284c)**

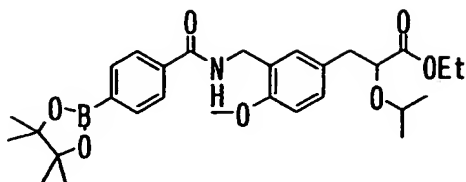
2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸および3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパ

ン酸を得た。

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例285

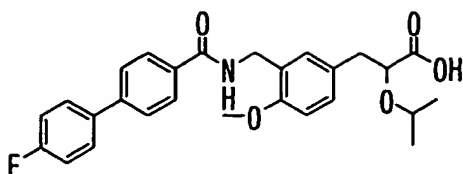
製造例285a)



4-ブロモ安息香酸およびエチル3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)と同様の方法で、エチル3-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。次いで、得られたエチル3-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート1.1g、ビス(ピナコラート)ジボロン0.64g、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム56mgおよび酢酸カリウム0.68gをジメチルスルホキシド20mlに溶解し、窒素雰囲気下80℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、セライト濾過し、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画よりエチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)アミノメチル]フェニル]プロパノエート1.23gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (t, J=6.4Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.21-1.27 (m, 3H) 1.35 (s, 12H) 2.88 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.94 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.02 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.14-4.19 (m, 2H) 4.62 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.65-6.70 (m, 1H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.16 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.85 (d, J=8.0Hz, 2H)

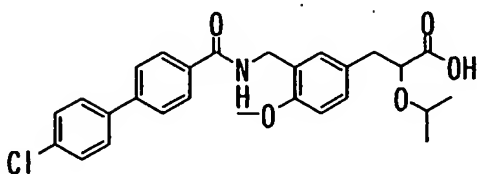
## 実施例285b)



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパノエート 3mg、4-ブロモフルオロベンゼン21mg、1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム5.7mgおよび炭酸カリウム55mgをジメトキシエタン1.5mlに溶解し、窒素雰囲気下80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過し、母液を減圧留去した。残渣をエタノール2mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム1mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(4'-フルオロフェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパン酸19mgを得た。

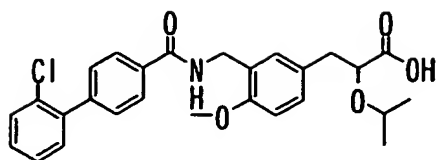
MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MH^+$ )

## 実施例286



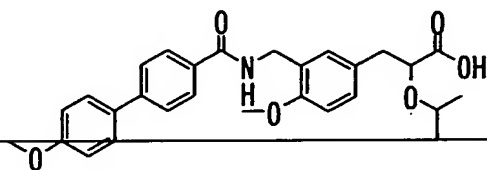
エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパノエートおよび4-ブロモクロロベンゼンを用い、実施例285)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(4'-クロロフェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 482 ( $MH^+$ )

実施例287

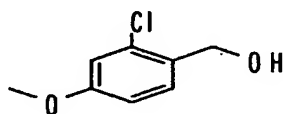
エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパノエートおよび2-ブロモクロロベンゼンを用い、実施例285)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(2'-クロロフェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 482 ( $MH^+$ )

実施例288

エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパノエートおよび4-ブロモアニソールを用い、実施例285)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(4'-メトキシフェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 478 ( $MH^+$ )

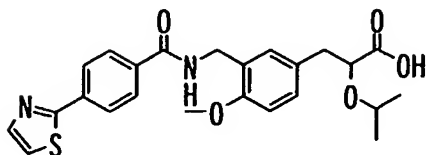
実施例289

エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパノエート

および4-ブロモベンゾトリフルオリドを用い、実施例285)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-(メトキシ-3-[(4-[4'-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾイル)アミノ]メチルフェニル)プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)

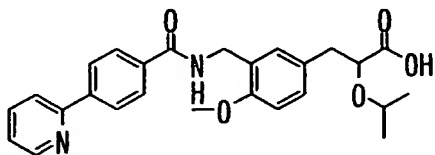
#### 実施例290



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)アミノメチル)フェニル]プロパノエート  
および2-ブロモチアゾールを用い、実施例285)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(4-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾイル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例291



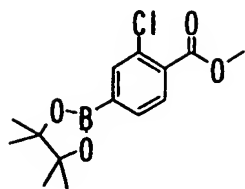
エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル)アミノメチル)フェニル]プロパノエート  
および2-ブロモピリジンを用い、実施例285)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(4-(2-ピリジル)ベンゾイル)アミノ]メチル]フェニル)プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 449 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例292

製造例292a)

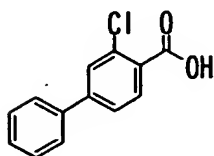




4-ブromo-2-クロロ安息香酸1.0gを用い、製造例277a) に続き、製造例285) と同様の方法で、メチル2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート0.91gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (s, 6H) 1.36 (s, 6H) 1.14 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 3.94 (s, 3H) 7.70 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.84 (s, 1H)

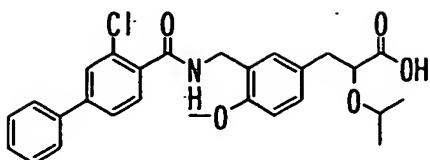
製造例292b)



メチル2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート0.30g、ブromobenzen0.19g、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム57mgおよび炭酸カリウム0.55gをジメトキシエタン15mlに溶解し、窒素雰囲気下1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、セライト濾過し、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1) 溶出分画より2-クロロ-4-フェニル安息香酸メチルを得た。次いで得られた2-クロロ-4-フェニル安息香酸メチルをメタノール4mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム2mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-クロロ-4-フェニル安息香酸0.12gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44-7.52 (m, 3H) 7.56-7.63 (m, 3H) 7.73 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 3H) 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例292c)

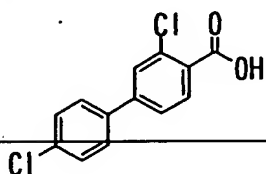


2-クロロ-4-フェニル安息香酸およびエチル 3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-フェニルベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>)

## 実施例293

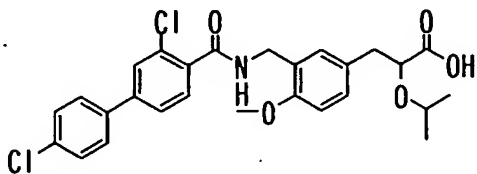
## 製造例293a)



メチル2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートおよび4-ブロモクロロベンゼンを用い、製造例292b)と同様の方法で、2-クロロ-4-(4'-クロロフェニル)安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.54 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.72 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 2H) 7.78 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.84 (d, J=1.6Hz, 2H) 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H)

## 実施例293b)



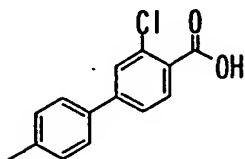
2-クロロ-4-(4'-クロロフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノ

エートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-(3-[2-クロロ-4-(4'-クロロフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $MH^+$ )

#### 実施例294

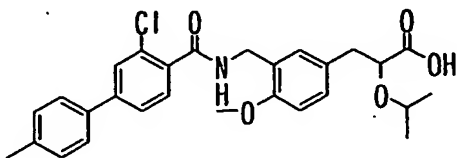
##### 製造例294a)



メチル2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートおよび4-プロモトルエンを用い、製造例292b)と同様の方法で、2-クロロ-4-(4'-メチルフェニル)安息香酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.42 (s, 3H) 7.29 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.52 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H) 7.56 (dd,  $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H) 7.71 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H) 8.09 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H)

##### 実施例294b)

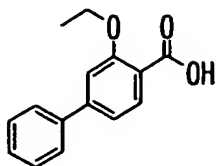


2-クロロ-4-(4'-メチルフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-(3-[2-クロロ-4-(4'-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 496 ( $MH^+$ )

#### 実施例295

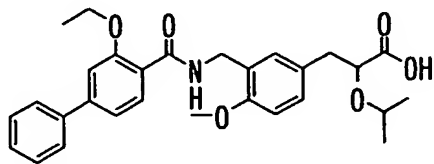
##### 製造例295a)



4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチル0.50g、フェニルボロン酸0.31g、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロニッケル85mgおよびリン酸カリウム1.4gをジオクサン8mlに溶解し、窒素雰囲気下95℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、セライト濾過し、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)溶出分画より2-エトキシ-4-フェニル安息香酸エチルを得た。次いで得られた2-エトキシ-4-フェニル安息香酸エチルをエタノール4mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム2mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-エトキシ-4-フェニル安息香酸0.22gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61 (t, J=7.2Hz, 3H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 7.21 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.36 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H) 7.43-7.51 (m, 3H) 7.59-7.61 (m, 1H) 8.25 (d, J=8.4Hz, 1H)

実施例295b)

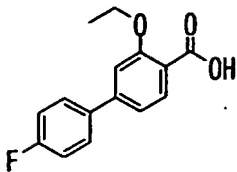


2-エトキシ-4-フェニル安息香酸およびエチル 3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-[3-[(2-エトキシ-4-フェニルベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

実施例296

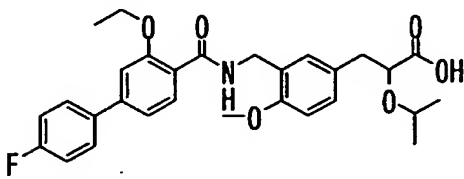
## 製造例296a)



4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチルおよび4-フルオロベンゼンボロン酸を用い、製造例295)と同様の方法で、2-エトキシ-4-(4'-フルオロフェニル)安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61 (t, J=7.2Hz, 3H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 7.15-7.20 (m, 3H) 7.30 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H) 7.55-7.59 (m, 2H) 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H)

## 実施例296b)

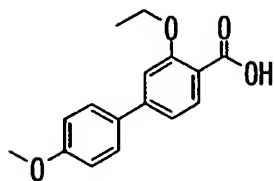


2-エトキシ-4-(4'-フルオロフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-(3-[2-エトキシ-4-(4'-フルオロフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 510 (MH<sup>+</sup>)

実施例297

## 製造例297a)

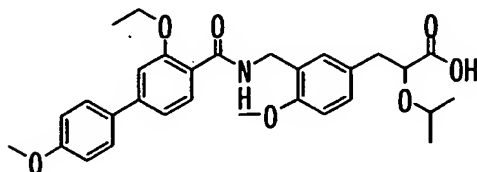


4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチルおよび4-メトキシベンゼンボロン酸を用い、

製造例295と同様の方法で、2-エトキシ-4-(4'-メトキシフェニル)安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 3.87 (s, 3H) 4.41 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.01 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.17 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.55 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

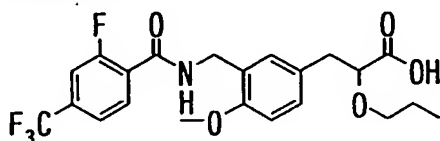
実施例297b)



2-エトキシ-4-(4'-メトキシフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38と同様の方法で、3-[3-([2-エトキシ-4-(4'-メトキシフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 522 ( $\text{MH}^+$ )

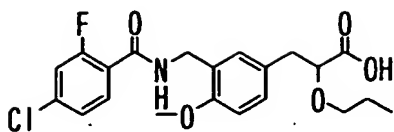
実施例298



実施例218と同様の方法で、3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-プロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.61 (m, 2H) 2.97 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.35 (dt,  $J=6.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (dt,  $J=6.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.04 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.38 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37-7.45 (m, 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.23 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

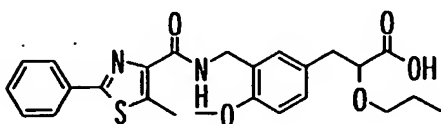
実施例299



実施例218と同様の方法で、3-(3-[(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+$ )

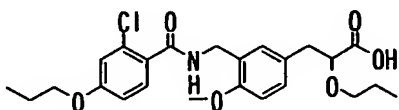
#### 実施例300



実施例218と同様の方法で、3-[4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]フェニル]-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 469 ( $MH^+$ )

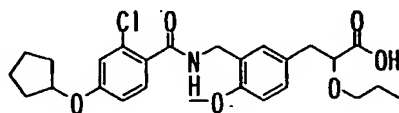
#### 実施例301



実施例218と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシ)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロポキシプロパン酸を得た。

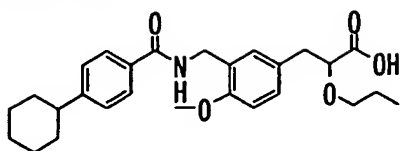
MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $MH^+$ )

#### 実施例302



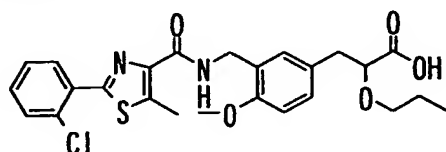
実施例218と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-(シクロペンチルオキシ)ベンゾイル)アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 490 ( $MH^+$ )

実施例303

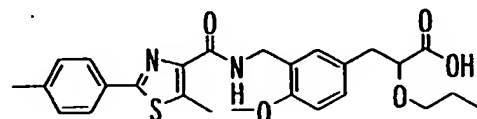
実施例218と同様の方法で、3-(3-[(4-シクロヘキシルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $MH^+$ )

実施例304

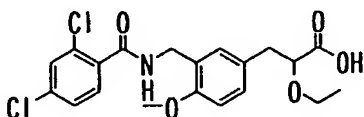
実施例218と同様の方法で、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 503 ( $MH^+$ )

実施例305

実施例218と同様の方法で、3-4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 483 ( $MH^+$ )

実施例306

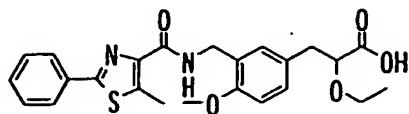
実施例218と同様の方法で、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-



メトキシフェニル)-2-エトキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

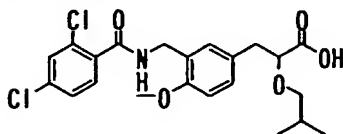
#### 実施例307



実施例218と同様の方法で、2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]フェニル]プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 455 ( $MH^+$ )

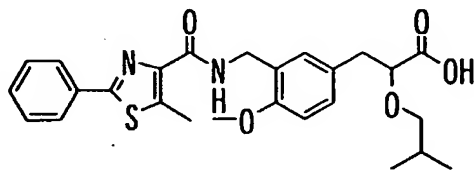
#### 実施例308



実施例218と同様の方法で、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソブトキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $MH^+$ )

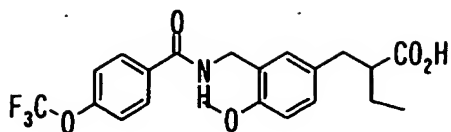
#### 実施例309



実施例218と同様の方法で、2-イソブトキシ-3-[4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノメチル]フェニル]プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 483 ( $MH^+$ )

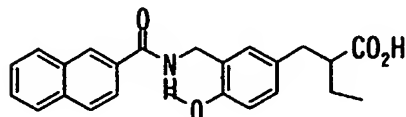
#### 実施例310



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノメチル)ベンジル]ブタノイックアシッドを得た。

$\delta$ : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.71 (m, 2H) 2.51-2.58 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=5.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.75 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.09 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.79 (dt,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 2H)

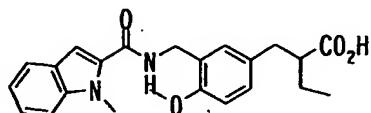
#### 実施例311



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(2-ナフチルカルボニル)アミノ]メチルベンジル)ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.53-2.62 (m, 1H) 2.73 (dd,  $J=5.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=8.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=8.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.85 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.4-7.58 (m, 2H) 7.78-7.94 (m, 4H) 8.27 (s, 1H)

#### 実施例312

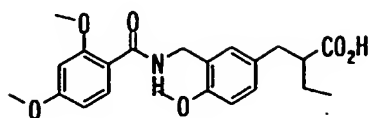


実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-([(1-メチル-1H-2-インドリル)カルボニル]アミノメチル)ベンジル]ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.62 (m, 2H) 2.53-2.62 (m, 1H) 2.72 (dd,  $J=6.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H)

4.04 (s, 3H) 4.57 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.77 (t, J=5.6Hz, 1H) 6.79-6.83 (m, 2H) 7.06-7.18 (m, 3H) 7.27-7.33 (m, 1H) 7.37 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H)

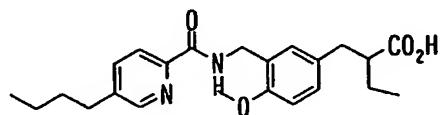
### 実施例313



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[3-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.50-1.71 (m, 2H) 2.49-2.58 (m, 1H) 2.70 (dd, J=6.0, 14.0 Hz, 1H) 2.86 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.59 (d, J=6.0Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H) 6.58 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.05 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.35 (t, J=6.0Hz, 1H)

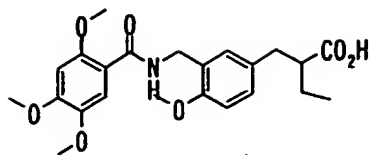
### 実施例314



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[3-([(5-ブチル-2-ピリジル)カルボニル]アミノメチル)-4-メトキシベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90-1.00 (m, 6H) 1.30-1.42 (m, 2H) 1.50-1.71 (m, 4H) 2.50-2.59 (m, 1H) 2.65 (t, J=8.0Hz, 2H) 2.70 (dd, J=6.4, 14.0Hz, 1H) 2.86 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.61 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.06 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.62 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.35 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.42 (t, J=6.4Hz, 1H)

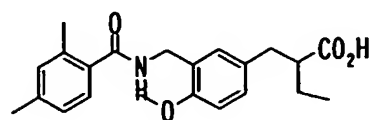
### 実施例315



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(2,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]メチルベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.50-1.70 (m, 2H) 2.50-2.58 (m, 1H) 2.69 (dd, J=6.0, 13.6Hz, 1H) 2.88 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.49 (s, 1H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.06 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 8.45 (t, J=6.0Hz, 1H)

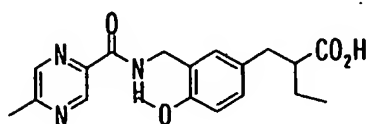
#### 実施例316



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-(3-[(2,4-ジメチルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.50-1.71 (m, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.36 (s, 3H) 2.50-2.59 (m, 1H) 2.70 (dd, J=6.6, 14.0Hz, 1H) 2.88 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.54 (d, J=6.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.29 (t, J=6.0Hz, 1H) 6.78 (d, J=8.6Hz, 1H) 6.98 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.08 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H) 7.18 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.24 (d, J=7.6Hz, 1H)

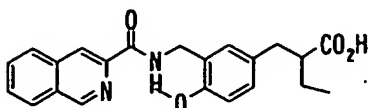
#### 実施例317



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]アミノメチル]ベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50–1.70 (m, 2H) 2.50–2.58 (m, 1H)  
 2.69 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.  
 61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.1  
 5 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.21 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.36 (s, 1H) 9.26 (s, 1H)

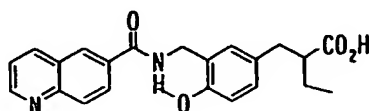
#### 実施例318



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(2-キノリルカルボニ  
 ル)アミノ]メチルベンジル)ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50–1.70 (m, 2H) 2.51–2.60 (m, 1H)  
 2.70 (dd,  $J=6.4, 13.4\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=8.6, 13.4\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.  
 68 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (dd,  $J=2.2, 8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.2  
 1 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.76 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.97 (d,  $J=8.0$   
 Hz, 1H) 8.01 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.62 (s, 1H) 8.67 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 9.15 (s, 1H)

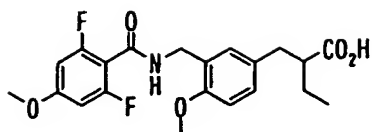
#### 実施例319



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(6-キノリルカルボニ  
 ル)アミノ]メチルベンジル)ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.47–1.70 (m, 2H) 2.47–2.56 (m, 1H)  
 2.69 (dd,  $J=6.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.84 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.  
 57 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (dd,  
 $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.88  
 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.96 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.10  
 (s, 1H) 8.86 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H)

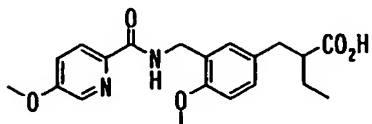
#### 実施例320



2-(3-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.53-1.71 (m, 2H) 2.52-2.59 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=6.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 4.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.44 (s, 1H) 6.46 (s, 1H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

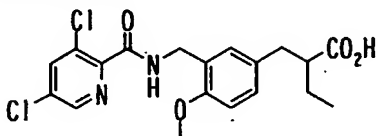
#### 実施例321



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-([(5-メトキシピリジル-2-ピリジル)カルボニル]アミノメチル)ベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.48-1.70 (m, 2H) 2.48-2.57 (m, 1H) 2.69 (dd,  $J=6.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.59 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (dd,  $J=3.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.19 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例322

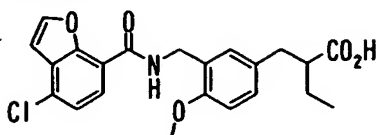


実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[3-([(3,5-ジクロロ-2-ピリジル)カルボニル]アミノメチル)-4-メトキシベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.70 (m, 2H) 2.50-2.59 (m, 1H) 2.

6.9 (dd,  $J=6.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.57 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (s, 1H) 7.82 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.09 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 8.40 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

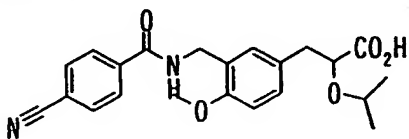
### 実施例323



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-[3-[(4-クロロベンゾ[b]フラン-7-イル)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシベンジル]ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.71 (m, 2H) 2.50-2.60 (m, 1H) 2.71 (dd,  $J=6.0, 13.8\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.8, 13.8\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.69 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.70 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.33 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.71 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.01 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

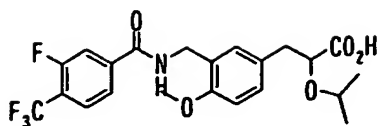
### 実施例324



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、3-(3-[(4-シアノベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.03 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.11 (dd,  $J=4.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (br, 1H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.70 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

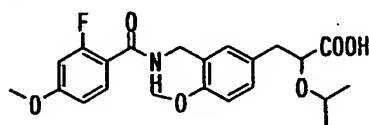
### 実施例325



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、3-[3-[(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.92 (dd, J=7.4, 14.0Hz, 1H) 3.03 (dd, J=4.6, 14.0Hz, 1H) 3.58 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.11 (dd, J=4.6, 7.4Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.75 (br, 1H) 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.17 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.56-7.70 (m, 3H)

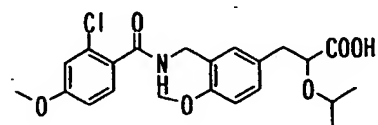
#### 実施例326



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.89 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.54 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.09 (dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H) 4.62 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.59 (dd, J=2.4, 14.0Hz, 1H) 6.77 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.27-7.36 (m, 1H) 8.05 (t, J=8.8Hz, 1H)

#### 実施例327



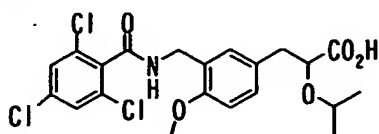
実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-メトキシベンゾイル)



アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.61 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (dd,  $J=2.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.88 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

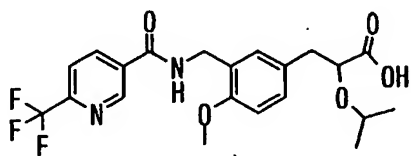
#### 実施例328



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(2,4,6-トリクロロベンゾイル)アミノ]メチルフェニル)プロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.11 (dd,  $J=4.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.40 (br, 1H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.27 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (s, 1H) 7.32 (s, 1H)

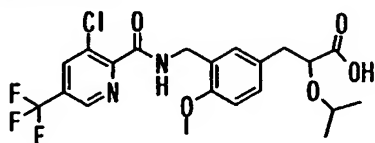
#### 実施例329



実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル)カルボニルアミノ]メチルフェニルプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.63 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (br, 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.29 (dd,  $J=1.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 9.02 (s, 1H)

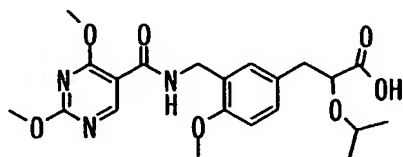
### 実施例330



3-3-[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (dd,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.05 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H) 8.14 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.70 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例331



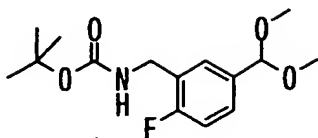
実施例1d)、1e)と同様の方法で処理し、3-[3-[(2,4-ジメトキシ-5-ピリミジン)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=7.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.96 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

z, 1H) 9.10 (s, 1H)

### 実施例332

#### 製造例332a)

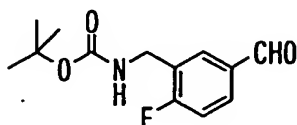


3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド 25gをメタノール300mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル40g、パラトシル酸3gを加え、6時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し重炭酸ナトリウム5gを加えた。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、2-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)ベンゼン30gを得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン300mlに溶解し、窒素雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液) 60mlを加えた。1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド20mlを加え、室温まで昇温した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、2-フルオロ-5-(ジメトキシメチル)ベンズアルデヒド25gを得た。この粗生成物をエタノール200mlに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム3.3gを加えた。室温にて2時間攪拌し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、2-フルオロ-5-(ジメトキシメチル)ベンジルアルコール25gを得た。この粗生成物をトルエン400mlに溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル32mlおよびジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン22mlを加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。2-アジドメチル-4-(ジメトキシメチル)フルオロベンゼン30gを得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン500mlに溶解し、水50mlおよびトリフェニルホスフィン45gを加え、 $50^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、2-フルオロ-5-(ジメトキシメチル)ベンジルアミン70gを得た。粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド200mlに溶解し、第三ブチルジカーボネート55g、トリエチルエミン43mlを加え、室温にて4日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出

した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (10:1→2:1) 溶出分画より第三ブチル N-[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンジル] カーバマート 30g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H) 3.30 (s, 6H) 4.36 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (br, 1H) 5.34 (s, 1H) 7.02 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.16-7.46 (m, 2H)

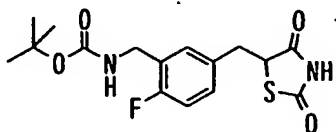
製造例332b)



第三ブチル N-[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンジル] カーバマート 30g をテトラヒドロフラン 300ml に溶解し、1N-塩酸 80ml を加え氷冷下 20 分攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、第三ブチル N-(2-フルオロ-5-ホルミル) カーバマート 25g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 4.43 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (br, 1H) 7.19 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.79-7.85 (m, 1H) 7.90 (dd,  $J=2.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H)

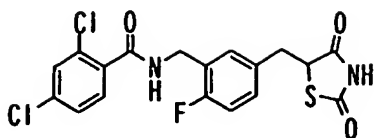
製造例332c)



第三ブチル N-(2-フルオロ-5-ホルミル) カーバマートを用いて、製造例261と同様の方法で処理し、第三ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジルカーバマートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38 (s, 9H) 3.06 (dd,  $J=9.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.34 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ ) 7.05-7.20 (m, 2H) 7.35 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (s, 1H)

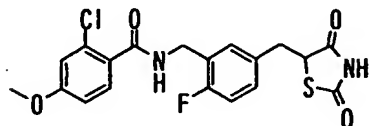
実施例332d)



実施例261と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2,4-ジクロロベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.17 (dd, J=8.4, 14.4Hz, 1H) 3.26 (dd, J=4.4, 14.4Hz, 1H) 4.45 (dd, J=4.4, 8.4Hz) 4.59 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.61 (br, 1H) 6.96 (t, J=9.2Hz, 1H) 7.04-7.11 (m, 1H) 7.20-7.29 (m, 2H) 7.36 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H)

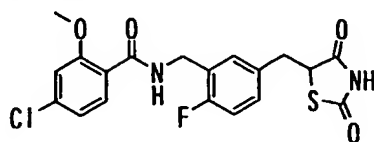
### 実施例333



実施例261と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-クロロ-4-メトキシベンズアミドを得た。

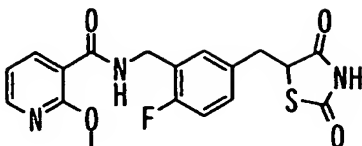
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.15 (dd, J=8.6, 14.0Hz, 1H) 3.32 (dd, J=4.2, 14.0Hz, 1H) 3.76 (s, 3H) 4.44 (dd, J=4.2, 8.6Hz, 1H) 4.59 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.76-6.86 (m, 3H) 6.95 (t, J=8.4Hz, 1H) 7.03-7.08 (m, 1H) 7.27 (dd, J=2.0, 7.2Hz, 1H) 7.69 (d, J=8.4Hz, 1H) 8.46 (br, 1H)

### 実施例334



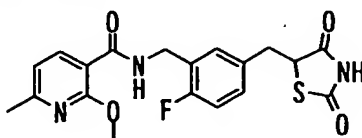
実施例261と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-4-クロロ-2-メトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.07 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 3.34 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.47 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.82 (dd, J=4.4, 8.8Hz, 1H) 7.00-7.30 (m, 5H) 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.63 (t, J=5.6Hz, 1H) 12.03 (s, 1H)

実施例335

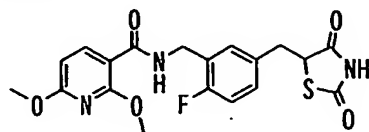
実施例261と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-メトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.07 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.34 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.97 (s, 3H) 4.50 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.83 (dd,  $J=4.4, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.08–7.20 (m, 3H) 8.07–8.14 (m, 1H) 8.26–8.33 (m, 1H) 8.74 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.03 (s, 1H)

実施例336

実施例261と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-メトキシ-6-メチルニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s) 3.07 (dd,  $J=9.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.40 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.96 (s, 3H) 4.49 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.82 (dd,  $J=4.0, 9.4\text{Hz}$ , 1H) 6.94–7.00 (m, 1H) 7.10–7.30 (m, 3H) 8.02–8.10 (m, 1H) 8.64 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 12.02 (s, 1H)

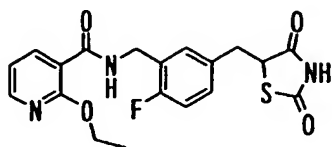
実施例337

実施例261と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2,6-ジメトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.02–3.10 (m, 1H) 3.27–3.36 (m, 1H) 3.90 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 3H)

4.10 (d, J=2.0Hz, 3H) 4.49 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.79-4.84 (m, 1H) 6.48 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.08-7.27 (m, 3H) 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.48 (t, J=5.6Hz, 1H) 12.01 (s, 1H)

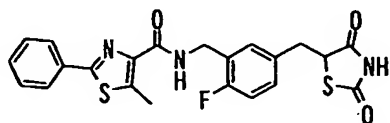
#### 実施例338



実施例261と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-エトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H) 3.07 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.35 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 4.43 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.49 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.85 (dd, J=4.4, 9.6Hz, 1H) 7.06-7.30 (m, 4H) 8.12 (dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 8.27 (dd, J=2.0, 4.8Hz, 1H) 8.63 (t, J=5.6Hz, 1H)

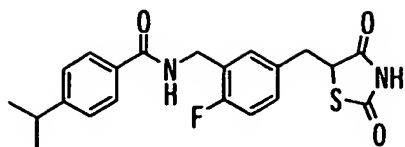
#### 実施例339



実施例261と同様の方法で処理し、N4-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.61 (s, 3H) 3.09 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.35 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 4.44 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.85 (dd, J=4.4, 9.6Hz, 1H) 7.10-7.29 (m, 3H) 7.46-7.55 (m, 3H) 7.90-7.96 (m, 2H) 8.81 (t, J=5.6Hz, 1H) 12.03 (s, 1H)

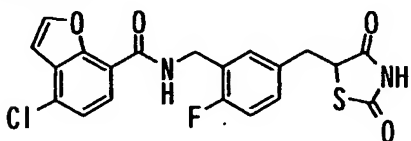
#### 実施例340



実施例261と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-4-イソプロピルベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H) 2.94 (sept,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 3.19 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.36 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 4.50 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.61 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.00 (dd,  $J=8.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 7.08-7.14 (m, 1H) 7.25-7.35 (m, 3H) 7.68-7.74 (m, 2H) 9.04 (br, 1H)

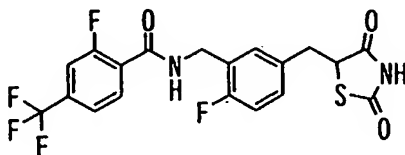
#### 実施例341



実施例261と同様の方法で処理し、N7-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-4-クロロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.19 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.39 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 4.50 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.76 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.98 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.03 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H) 7.10-7.16 (m, 1H) 7.30-7.42 (m, 2H) 7.77 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.83 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.06 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例342



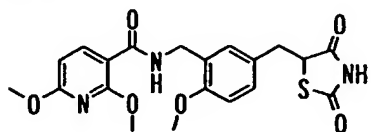
実施例261と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミ



ドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.33 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H)  
4.44 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.97 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H)  
7.04–7.16 (m, 2H) 7.23 (dd,  $J=2.2, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.35 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H) 7.48  
(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

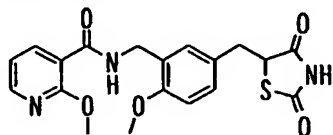
#### 実施例343



実施例261と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2,6-ジメトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.00 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H)  
3.84 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.03 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.49 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.06–7.15  
(m, 2H) 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.40 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

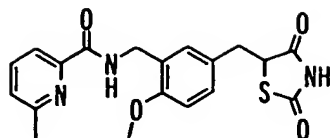
#### 実施例344



実施例261と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2-メトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.03 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H)  
3.87 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.43 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.05–7.20 (m, 3H) 8.13–8.20 (m, 1H) 8.27–8.33  
(m, 1H) 8.63 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.01 (br, 1H)

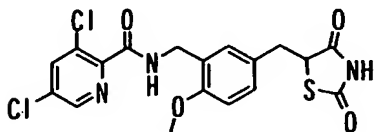
#### 実施例345



実施例261と同様の方法で処理し、N2-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-6-メチル-2-ピリジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.54 (s, 3H) 2.98 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.24-3.31 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.44 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.4, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (dd,  $J=1.6, 6.8\text{Hz}$ , 1H) 7.80-7.90 (m, 2H) 8.85 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 11.99 (br, 1H)

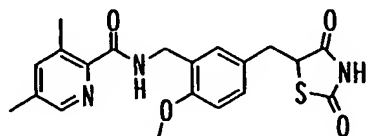
#### 実施例346



実施例261と同様の方法で処理し、N2-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-3,5-ジクロロ-2-ピリジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.98 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (dd,  $J=4.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.38 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.78 (dd,  $J=4.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (s, 1H) 8.35 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.64 (s, 1H) 8.94 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.02 (br, 1H)

#### 実施例347

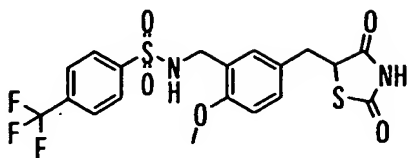


実施例261と同様の方法で処理し、N2-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-3,5-ジメチル-2-ピリジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.31 (s, 3H) 2.52 (s, 3H) 2.97 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=3.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 4.38 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.77 (dd,  $J=3.8, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (s, 1H) 7.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

H) 7.55 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.79 (t, J=6.4Hz, 1H)

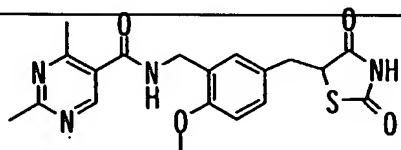
#### 実施例348



実施例261と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-(トリフルオロメチル)-1-ベンゼンスルホナミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.03 (dd, J=9.0, 14.0Hz, 1H) 3.30 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.69 (s, 3H) 4.16 (d, J=6.4Hz, 2H) 4.46 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 5.59 (t, J=6.4Hz, 1H) 6.63 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.95 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.03 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.85 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.95 (s, 1H)

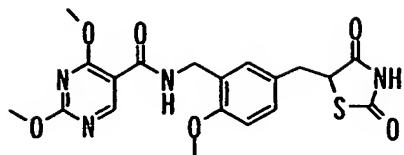
#### 実施例349



実施例261と同様の方法で処理し、N5-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.14 (s, 6H) 3.03 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.30 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.36-4.40 (m, 2H) 4.82 (dd, J=4.4, 9.6Hz, 1H) 6.94 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.06-7.16 (m, 2H) 8.63 (s, 1H) 8.88 (t, J=5.6Hz, 1H) 12.00 (br, 1H)

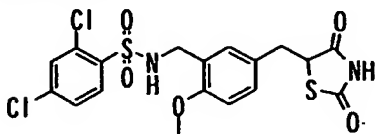
#### 実施例350



実施例261と同様の方法で処理し、N5-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2,4-ジメトキシ-5-ピリミジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.00 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.03 (s, 3H) 4.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.05-7.15 (m, 2H) 8.36 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.72 (s, 1H) 12.00 (br, 1H)

#### 実施例351

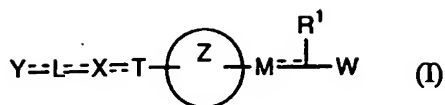


実施例261と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジクロロ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2,4-ジクロロ-1-ベンゼンスルホナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.96 (dd,  $J=9.2, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 3.26 (dd,  $J=4.0, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.15 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.39 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 5.82 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.67 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.70 (s, 1H) 7.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.88 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.16 (br, 1H)

## 請求の範囲

## 1. 一般式

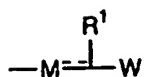


〔式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルコキシ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルケニルチオ基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルキニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基もしくは炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を；Lは単結合または二重結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；Mは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；Tは単結合、

またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし3のアルキレン基、炭素数2ないし3のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし3のアルキニレン基を；Wは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基、カルボキシル基、または $-\text{CON}(\text{R}^1)\text{R}^2$ （ここで $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Wが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、または2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基である場合を除く。； $\equiv$ は、単結合または二重結合を；Xは酸素原子、1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニレン基、もしくはヒドロキシメチレン基、または一般式 $-\text{CQ}-$ （ここでQは酸素原子または硫黄原子を示す）、 $-\text{CQNR}^1-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^1$ は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-\text{NR}^1\text{CQ}-$ （ここでQ、 $\text{R}^1$ はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ （ここで $\text{R}^1$ は前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$ （ $\text{R}^1$ は前記定義に同じ基を示す）、もしくは $-\text{NR}^1\text{CQNR}^2-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^1$ または $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Xが酸素原子である場合を除く。；Yは1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基、または炭素数3ないし7の脂環式炭化水素基を；環Zはさらに0から4の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基をそれぞれ示し；一般式

$$\text{Y}=\text{L}=\text{X}=\text{T}-$$

（ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は、環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。) で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

2. 一般式(I)において、Wがカルボン酸である請求項1記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

3. 一般式(I)において、R<sup>1</sup>がそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

4. 一般式(I)において、環Zがさらに0から4の置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

5. 一般式(I)において、Xが一般式-CQNR<sup>2</sup>- (ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す) または-NR<sup>2</sup>CQ- (ここでQ、R<sup>2</sup>は前記定義に同じ基を示す) で示される基である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

6. 一般式(I)において、Yが1以上の置換基を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

7. 一般式(I)において、LまたはMが炭素数1ないし6のアルキレン基である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

8. 一般式(I)において、Tが炭素数1ないし3のアルキレン基である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

9. 一般式(I)において、R<sup>1</sup>がそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基であり、環Zがさらに

0から4の置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

10. 一般式(I)において、Xが一般式 $-CQNR^1-$ （ここでQ、 $R^1$ は前記定義に同じ基を示す）または $-NR^1CQ-$ （ここでQ、 $R^1$ は前記定義に同じ基を示す）で示される基であり、Yが1以上の置換基を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基である請求項1または9記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物。

11. 一般式

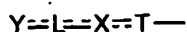


〔式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルコキシ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルケニルチオ基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルキニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基もしくは炭素数7ない

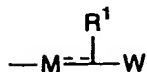


し18のアラルキルチオ基を；Lは単結合または二重結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；Mは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；Tは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし3のアルキレン基、炭素数2ないし3のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし3のアルキニレン基を；Wは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基、カルボキシル基、または $-\text{CON}(\text{R}^1)\text{R}^2$ （ここで $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Wが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、または2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基である場合を除く。；  
 $\equiv$  は、単結合または二重結合を；Xは酸素原子、1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニレン基、もしくはヒドロキシメチレン基、または一般式 $-\text{CQ}-$ （ここでQは酸素原子または硫黄原子を示す）、 $-\text{CQNR}^1-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^1$ は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-\text{NR}^1\text{CQ}-$ （ここでQ、 $\text{R}^1$ はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ （ここで $\text{R}^1$ は前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$ （ $\text{R}^1$ は前記定義に同じ基を示す）、もしくは $-\text{NR}^1\text{CQNR}^2-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^1$ または $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Xが酸素原子である場合を除く。；Yは1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化

水素基、または炭素数3ないし7の脂環式炭化水素基を；環Zはさらに0から4の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基をそれぞれ示し；一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す)で示される基は、環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。)で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物からなる医薬。

12. PPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用に基づく医薬である請求項11記載の医薬。

13. PPAR $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用に基づく医薬である請求項11記載の医薬。

14. インスリン抵抗性改善剤である請求項11ないし13記載の医薬。

15. 糖尿病の予防・治療剤である請求項11ないし13記載の医薬。

16. X症候群の予防・治療剤である請求項11ないし13記載の医薬。

17. 請求項1に記載の化合物、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与してPPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用またはPPAR $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

18. 請求項1に記載の化合物、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物をPPAR $\alpha$ および $\gamma$ のデュアルアゴニスト作用またはPPAR $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ のトリプルアゴニスト作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤の製造に用いること。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06788

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C59/66, C07C69/734, C07C233/55, C07C233/87, C07C235/60, C07C235/78, C07C235/84, C07C271/22, C07D209/14, C07D263/32, C07D277/34, C07D263/26, C07D213/55, C07D417/12, C07D417/14, C07D307/54, C07D213/64, C07D307/78, C07D277/56, C07D417/04, C07D333/24, C07D333/28.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C59/66, C07C69/734, C07C233/55, C07C233/87, C07C235/60, C07C235/78, C07C235/84, C07C271/22, C07D209/14, C07D263/32, C07D277/34, C07D263/26, C07D213/55, C07D417/12, C07D417/14, C07D307/54, C07D213/64, C07D307/78, C07D277/56, C07D417/04, C07D333/24, C07D333/28.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 99/20275, A1 (PHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 29 April, 1999 (29.04.99) & EP, 1030665, A1	1-11, 14-16 12-13, 18
X A	WO, 99/19300, A1 (PFIZER INC.), 22 April, 1999 (22.04.99) & EP, 1021410, A1	1-11 12-16, 18
X A	EP, 763524, A1 (SANKYO COMPANY LIMITED), 19 March, 1997 (19.03.97) & JP, 9-143137, A & US, 5880147, A	1-11 12-16, 18
X A	EP, 516069, A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED), 02 December, 1992 (02.12.92) & JP, 5-239004, A & US, 5225422, A	1-11 12-16, 18
X A	GB, 1436502, A (ANTONIO GALLARDO S.A.) 19 May, 1976 (19.05.76) (Family: none)	1-11 12-16, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 January, 2001 (18.01.01)

Date of mailing of the international search report  
30 January, 2001 (30.01.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06788

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

[illegible]

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06788

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP00/06788**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D231/14, C07D261/18, C07D401/04, C07D233/90, C07D213/30, C07D277/30, C07D209/42, C07D213/81, C07D241/24, C07D217/26, C07D215/48, C07D239/52, C07D213/55, A61K31/235, A61K31/192, A61K31/216, A61K31/4045, A61K31/42, A61K31/426, A61K31/421, A61K31/44, A61K31/4439, A61K31/341, A61K31/343, A61K31/427, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/416 4, A61K31/404, A61K31/4965, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/506, A61K31/4409, A61P43/00, A61P3/10

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

C07D231/14, C07D261/18, C07D401/04, C07D233/90, C07D213/30, C07D277/30, C07D209/42, C07D213/81, C07D241/24, C07D217/26, C07D215/48, C07D239/52, C07D213/55, A61K31/235, A61K31/192, A61K31/216, A61K31/4045, A61K31/42, A61K31/426, A61K31/421, A61K31/44, A61K31/4439, A61K31/341, A61K31/343, A61K31/427, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/416 4, A61K31/404, A61K31/4965, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/506, A61K31/4409, A61P43/00, A61P3/10

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C59/66, C07C69/734, C07C233/55, C07C233/87, C07C235/60, C07C235/78, C07C235/84, C07C271/22, C07D209/14, C07D263/32, C07D277/34, C07D263/26, C07D213/55, C07D417/12, C07D417/14, C07D307/54, C07D213/64, C07D307/78, C07D277/56, C07D417/04, C07D333/24, C07D333/28,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C59/66, C07C69/734, C07C233/55, C07C233/87, C07C235/60, C07C235/78, C07C235/84, C07C271/22, C07D209/14, C07D263/32, C07D277/34, C07D263/26, C07D213/55, C07D417/12, C07D417/14, C07D307/54, C07D213/64, C07D307/78, C07D277/56, C07D417/04, C07D333/24, C07D333/28,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 99/20275, A1 (PHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 29. 4月. 1999 (29. 04. 99) &EP, 1030665, A1	1-11, 14-16 12-13, 18
X A	WO, 99/19300, A1 (PFIZER INC.) 22. 4月. 1999 (22. 04. 99) &EP, 1021410, A1	1-11 12-16, 18
X A	EP, 763524, A1 (SANKYO COMPANY LIMITED) 19. 3月. 1997 (19. 03. 97) &JP, 9-143137, A &US, 5880147, A	1-11 12-16, 18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 01. 01

国際調査報告の発送日

30.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司



4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07D231/14, C07D261/18, C07D401/04, C07D233/90, C07D213/30, C07D277/30, C07D209/42, C07D213/81, C07D241/24, C07D217/26, C07D215/48, C07D239/52, C07D213/55, A61K31/235, A61K31/192, A61K31/216, A61K31/4045, A61K31/42, A61K31/426, A61K31/421, A61K31/44, A61K31/4439, A61K31/341, A61K31/343, A61K31/427, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/4164, A61K31/404, A61K31/4965, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/506, A61K31/4409, A61P43/00, A61P3/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

C07D231/14, C07D261/18, C07D401/04, C07D233/90, C07D213/30, C07D277/30, C07D209/42, C07D213/81, C07D241/24, C07D217/26, C07D215/48, C07D239/52, C07D213/55, A61K31/235, A61K31/192, A61K31/216, A61K31/4045, A61K31/42, A61K31/426, A61K31/421, A61K31/44, A61K31/4439, A61K31/341, A61K31/343, A61K31/427, A61K31/381, A61K31/415, A61K31/4164, A61K31/404, A61K31/4965, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/506, A61K31/4409, A61P43/00, A61P3/10